



# Lunarium<sup>®</sup>

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



**Italmex**  
P H A R M A



## EDITORIAL

- 299 **Empatía, relación médico-paciente y medicina basada en evidencias**  
*Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 303 **Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis**  
*Maricarmen Lagunas-Alvarado, Francisco Javier Mijangos-Huesca, José Oscar Terán-González, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Néstor Martínez-Zavala, Isaac Reyes-Franco, Roberto Hernández-Mendiola, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, Luis Raúl López y López, Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Diana Saraí López-González, Sheyla Vázquez-Arteaga, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel*
- 310 **Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**  
*Diana Gabriela Ruíz-Dangú, Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab*
- 323 **Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central**  
*Betzabe Hernández-Castañeda, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 335 **Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico**  
*Jorge Samuel Cortés-Román, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Rosalba Carolina García-Méndez, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Eusebio Pin-Gutiérrez, Gerardo Rivera Solís, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Balladares, María Verónica Calyeca-Sánchez*
- 344 **Correlación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas**  
*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Manuela del Carmen Yáñez-Montes, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mario Ramón García-Arias, Roberto Hernández-Mendiola, Diana Saraí López-González, Luis Raúl López-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, María del Carmen Lagunas-Alvarado, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Sheyla Vázquez-Arteaga*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 351 **Tifus**  
*Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, Isaac Esaú Aguilar-Arce*
- 363 **Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2**  
*Marco Antonio López-Hernández*
- 372 **Tuberculosis en trasplantados renales**  
*Nasser Abdel Polanco*
- 381 **Choque séptico. Lo que sabemos y lo que debemos saber...**  
*Brenda Gómez-Gómez, Juan Pablo Sánchez-Luna, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 392 **Los mitos alimentarios y su efecto en la salud humana**  
*Guillermo Murillo-Godínez, Lizeth Mariel Pérez-Escamilla*

## CASOS CLÍNICOS

- 403 **Carcinoma de células pequeñas en la unión gastroesofágica**  
*Tomás Miranda-Aguino, Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Jorge Alberto Hernández-Portales, Alberto Casillas-Romo, Yamil López-Chuken*
- 407 **Enfermedad granulomatosa crónica**  
*Andrea Medrano-E'Vers, Alba Edna Morales-Hernández, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 415 **Un caso raro de acidosis láctica persistente**  
*Edgar Dehesa-López, Daniel Antonio Hernández-Quintero, Héctor Guillermo Peña-Peredia, Rodolfo Radames Salas-Zazueta, Berenice Tamayo-García, Juan Luis Rochín-Terán*
- 421 **Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener**  
*Ana Gabriela León-Ortiz, John Oswaldo Guáman-Crespo, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Raúl Carrillo-Esper*
- 427 **Cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis. Una asociación poco frecuente**  
*Raúl Carrillo-Esper, Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambríz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga*

## EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 436 **El monarca de las sombras**  
*Manuel Ramiro H*
- 436 **El cuerpo eléctrico**  
*Manuel Ramiro H*
- 437 **El Laberinto de los Espíritus**  
*Manuel Ramiro H*

# Italdermol<sup>®</sup> 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 <sup>(1)</sup>**

**Triple acción**

**Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica**



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

**Aplicar 2 veces al día.**

# Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

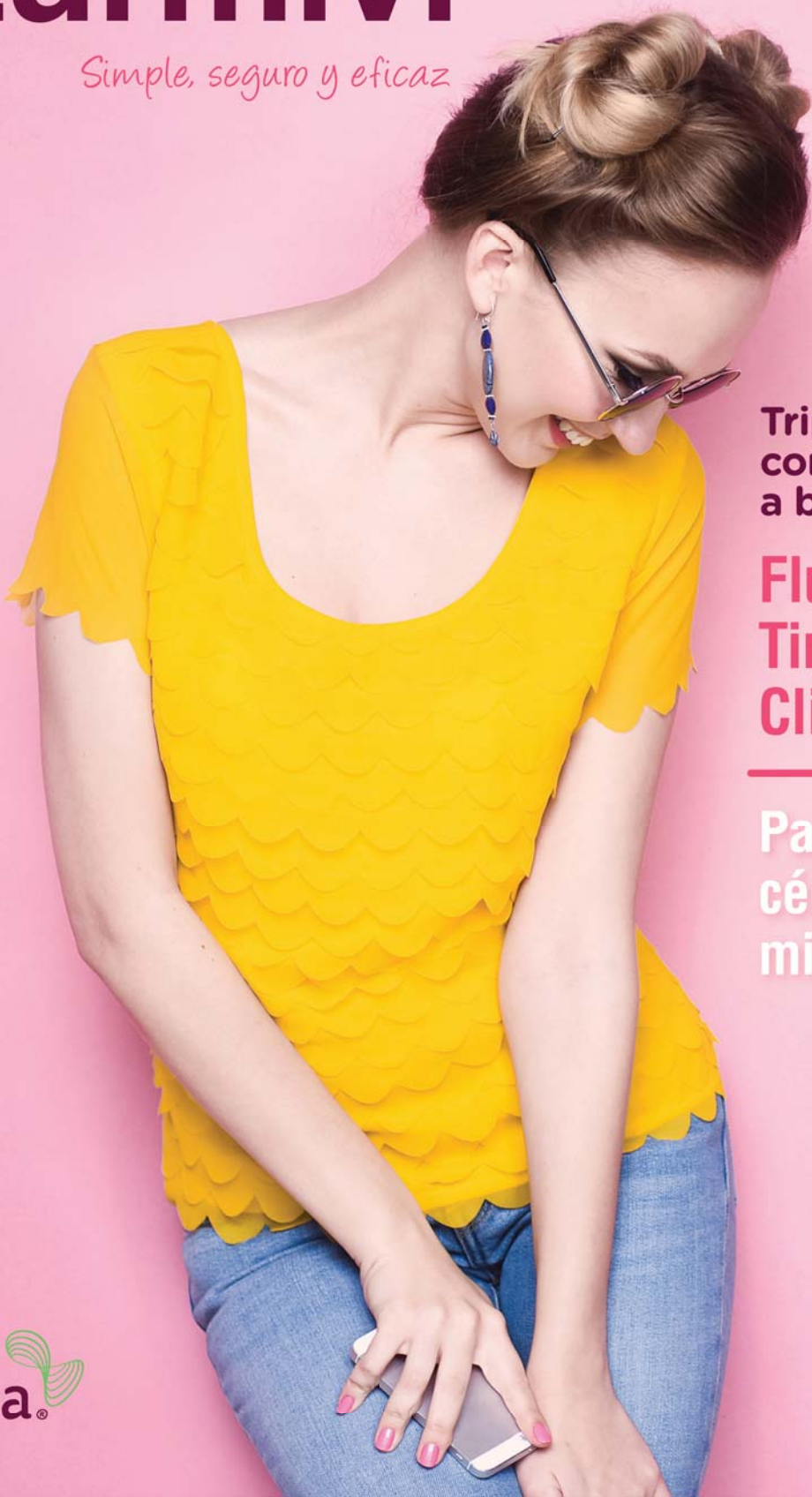
Restablece la función  
del nervio periférico

**NUEVO**



# Lurmivi

*Simple, seguro y eficaz*



**Triple  
combinación  
a base de:**

**Fluconazol  
Tinidazol  
Clindamicina**



**Para infecciones  
cérvico-vaginales  
mixtas.**

**2 tabletas  
cada 12 h,  
UN SOLO DÍA.**

LURM-01A-17

**Itra** 

**Senosiain** 

NUEVO



# OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN



**En Hipertensión moderada a severa ofrece:**

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

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

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



OKSN-A01-16

 **IPAL®**

**Senosiain®**



# Viravir

Sensación **que alivia**

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



1 DÍA

150 mg/día

3-7 DÍAS

300 mg/día

10-15 DÍAS

600 mg/día

Es seguro, eficaz  
y bien tolerado.

Sensación  
**que alivia**

VIIRA-A01-15

# 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.

#### Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

#### Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

##### Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cerdillo 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

# 3

Volumen 33  
mayo-junio, 2017

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: Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

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

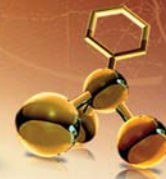




EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

# Stadium

Dexketoprofeno trometamol



## ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

### Stadium

Dexketoprofeno trometamol

Vs. KETOROLACO

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



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

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

**RÁPIDO**  
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA



SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO



100% ACTIVO

# Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

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

## Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



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



sanfer®



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

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

con **Doble acción**

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



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

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

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

**Neuroflax®**  
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

**Ofrece:**

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





## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 299 **Empatía, relación médico-paciente y medicina basada en evidencias**  
*Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A*

### EDITORIAL

- 299 **Empathy, physician-patient relation and evidence-based medicine**  
*Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 303 **Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis**  
*Maricarmen Lagunas-Alvarado, Francisco Javier Mijangos-Huesca, José Oscar Terán-González, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Néstor Martínez-Zavala, Isaac Reyes-Franco, Roberto Hernández-Mendiola, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, Luis Raúl López y López, Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Diana Saraí López-González, Sheyla Vázquez-Arteaga, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel*
- 310 **Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**  
*Diana Gabriela Ruíz-Dangú, Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab*
- 323 **Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central**  
*Betzabe Hernández-Castañeda, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 335 **Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico**  
*Jorge Samuel Cortés-Román, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Rosalba Carolina García-Méndez, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Eusebio Pin-Gutiérrez, Gerardo Rivera Solís, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Balladares, María Verónica Calyeca-Sánchez*
- 344 **Correlación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas**  
*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Manuela del Carmen Yáñez-Montes, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mario Ramón García-Arias, Roberto Hernández-Mendiola, Diana Saraí López-González, Luis Raúl López-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, María del Carmen Lagunas-Alvarado, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Sheyla Vázquez-Arteaga*

### ORIGINAL ARTICLES

- 303 **Systemic immune inflammatory index in sepsis**  
*Maricarmen Lagunas-Alvarado, Francisco Javier Mijangos-Huesca, José Oscar Terán-González, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Néstor Martínez-Zavala, Isaac Reyes-Franco, Roberto Hernández-Mendiola, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, Luis Raúl López y López, Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Diana Saraí López-González, Sheyla Vázquez-Arteaga, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel*
- 310 **Efficacy of prophylaxis with haloperidol vs placebo in the prevention of delirium in patients with risk of suffering it hospitalized in an Internal Medicine service**  
*Diana Gabriela Ruíz-Dangú, Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Germán Vargas-Ayala, Leticia Rodríguez-López, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab*
- 323 **Effect of ultrasound in real time in the insertion of central venous catheter**  
*Betzabe Hernández-Castañeda, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 335 **Sodium-chloride difference and chloride/sodium ratio as predictors of mortality in septic shock**  
*Jorge Samuel Cortés-Román, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Rosalba Carolina García-Méndez, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Eusebio Pin-Gutiérrez, Gerardo Rivera Solís, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Balladares, María Verónica Calyeca-Sánchez*
- 344 **Correlation between platelet/spleen index and esophageal varices degree**  
*Rodolfo Ramírez-Del Pilar, Manuela del Carmen Yáñez-Montes, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mario Ramón García-Arias, Roberto Hernández-Mendiola, Diana Saraí López-González, Luis Raúl López-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Dulce Valeria Copca-Nieto, María del Carmen Lagunas-Alvarado, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Sheyla Vázquez-Arteaga*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 351 **Tifus**  
*Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, Isaac Esaú Aguilar-Arce*

### REVIEW ARTICLES

- 351 **Typhus**  
*Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, Isaac Esaú Aguilar-Arce*



- 363 **Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2**  
*Marco Antonio López-Hernández*
- 372 **Tuberculosis en trasplantados renales**  
*Nasser Abdel Polanco*
- 381 **Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber...**  
*Brenda Gómez-Gómez, Juan Pablo Sánchez-Luna, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*

### ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 392 **Los mitos alimentarios y su efecto en la salud humana**  
*Guillermo Murillo-Godínez, Lizeth Mariel Pérez-Escamilla*

### CASOS CLÍNICOS

- 403 **Carcinoma de células pequeñas en la unión gastroesofágica**  
*Tomás Miranda-Aquino, Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Jorge Alberto Hernández-Portales, Alberto Casillas-Romo, Yamil López-Chuken*
- 407 **Enfermedad granulomatosa crónica**  
*Andrea Medrano-E'Vers, Alba Edna Morales-Hernández, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 415 **Un caso raro de acidosis láctica persistente**  
*Edgar Dehesa-López, Daniel Antonio Hernández-Quintero, Héctor Guillermo Peña-Peredia, Rodolfo Radames Salas-Zazueta, Berenice Tamayo-García, Juan Luis Rochin-Terán*
- 421 **Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener**  
*Ana Gabriela León-Ortiz, John Oswaldo Guáman-Crespo, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Raúl Carrillo-Esper*
- 427 **Cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis. Una asociación poco frecuente**  
*Raúl Carrillo-Esper, Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambríz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga*

### EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 436 **El monarca de las sombras**  
*Manuel Ramiro H*
- 436 **El cuerpo eléctrico**  
*Manuel Ramiro H*
- 437 **El Laberinto de los Espíritus**  
*Manuel Ramiro H*

- 363 **Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, kidney as objective in the glycemic control of diabetes mellitus type 2**  
*Marco Antonio López-Hernández*
- 372 **Tuberculosis in kidney transplantation**  
*Nasser Abdel Polanco*
- 381 **Septic shock. What we knew and what we should know...**  
*Brenda Gómez-Gómez, Juan Pablo Sánchez-Luna, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*

### OPINION ARTICLE

- 392 **Food myths and their impact on human health**  
*Guillermo Murillo-Godínez, Lizeth Mariel Pérez-Escamilla*

### CLINICAL CASES

- 403 **Gastroesophageal junction small cell carcinoma**  
*Tomás Miranda-Aquino, Silvia Esmeralda Pérez-Topete, Jorge Alberto Hernández-Portales, Alberto Casillas-Romo, Yamil López-Chuken*
- 407 **Chronic granulomatous disease**  
*Andrea Medrano-E'Vers, Alba Edna Morales-Hernández, Raúl Valencia-López, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 415 **A rare case of persistent lactic acidosis**  
*Edgar Dehesa-López, Daniel Antonio Hernández-Quintero, Héctor Guillermo Peña-Peredia, Rodolfo Radames Salas-Zazueta, Berenice Tamayo-García, Juan Luis Rochin-Terán*
- 421 **Granulomatosis with polyangiitis, Wegener granulomatosis**  
*Ana Gabriela León-Ortiz, John Oswaldo Guáman-Crespo, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Raúl Carrillo-Esper*
- 427 **Takotsubo cardiomyopathy secondary to sepsis. A little frequent association**  
*Raúl Carrillo-Esper, Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambríz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 436 **El monarca de las sombras**  
*Manuel Ramiro H*
- 436 **El cuerpo eléctrico**  
*Manuel Ramiro H*
- 437 **El Laberinto de los Espíritus**  
*Manuel Ramiro H*

Nuevo



# Seltaferon

Osetamivir 75

## Antiviral Selectivo para INFLUENZA

Cefalea  
intensa<sup>1</sup>

Fiebre de inicio súbito  
superior a 38.5 °C<sup>1</sup>

Tos<sup>1</sup>

Eficacia del:<sup>2</sup>

98%

Influenza tipo A  
(H1N1) pdm09

100%

Influenza tipo A  
(H3N2)

100%

Influenza tipo B

Porcentajes de susceptibilidad viral por cepa  
Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention.  
FluView 2014-2015 influenza season week 20 ending May 23, 2015.



EL VIRUS DE INFLUENZA  
hace la diferencia

REFERENCIAS: 1.- Guía práctica clínica diagnóstica y tratamiento de la influenza Estacional. Guía de evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud, CENETEC-Salud; 2015. Fecha de publicación 02/julio/2015. Consultado el 28.06.16 en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/CatalogoMaestroGPC.html>. 2.- Centers for Disease Control and Prevention. FluView 2014-2015 Influenza Season week 20 ending May 23, 2015. Consultado el 28.06.16 en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2014-2015/week20.html>. 3.- Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Consultado el 24.06.16 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/> Reg. Núm. 179M2016 SSA. No. de Ingreso: 173300202C0629

Presentación: Caja con 10 cápsulas de 75 mg  
DOSIS

Prevención: Una cápsula al día por 10 días  
Tratamiento: 2 cápsulas al día por 5 días

En influenza, Osetamivir (Seltaferon) primera línea de tratamiento recomendado por la OMS.<sup>3</sup>



**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938

# SensiDex®

Desloratadina

**D**esloratadina de **e**ficacia rápida y **eX**perta\*<sup>1</sup>

Alivia los síntomas de <sup>1</sup>:

- **Rinitis alérgica**  
Intermitente y perenne
- **Urticaria**  
aguda y crónica



- **Más rápido** que otros antihistamínicos\*
- El metabolito activo de **Sensibit**<sup>2</sup> LORATADINA



No produce **sueño**

Nueva presentación  
Caja con 30  
tabletas de 5mg

\*1 Desloratadina con más de 10 años de presencia en el mercado mexicano  
\*otros antihistamínicos de primera generación  
1.- Información Para Prescribir Amplia SENSIDEX® Desloratadina tabletas.  
Reg. Núm. 025M2016 SSA IV  
2.- Información para prescribir SENSIBIT Loratadina Tabletas Orodispersable  
Reg. Núm. 218M2011 SSA VI  
No. aviso SSA 163300202C6761

Código QR IPP SENSIDEX





## Empatía, relación médico-paciente y medicina basada en evidencias

Med Int Méx. 2017 May;33(3):299-302.

### Empathy, physician-patient relation and evidence-based medicine.

Manuel Ramiro H<sup>1</sup>, J Enrique Cruz A<sup>2</sup>

La buena relación médico-paciente y particularmente la empatía gozan de un prestigio y una primacía moral notable entre el personal médico, paramédico y sobre todo entre los pacientes. Se considera una cualidad deseable en todo médico,<sup>1</sup> se entiende que es un área de la práctica clínica que se desarrolla con el tiempo y actualmente se cuestiona si es posible enseñarla con las estrategias actuales de la docencia en medicina ya que también hay quien dice que “se tiene o no se tiene” en alusión a una característica un tanto innata. Muchas de las quejas contra médicos e instituciones de salud son consecuencia de fallas de comunicación o bien de una deficiente relación médico-paciente, tal como lo ha venido señalando de manera constante la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), quien reporta que solamente en 2016 se presentaron 2,044 quejas atribuidas directamente a conflictos en la relación médico-paciente.<sup>2</sup>

Los médicos con una relación médico-paciente cercana a la ideal, referida por algunos autores como *cuasi-diádica* o de amistad,<sup>3</sup> suelen ser los más solicitados en las instituciones de salud, tanto públicas como privadas, también suelen ser los más buscados por compañeros de trabajo y colegas, a pesar de que, en algunos casos, posiblemente no cuenten con una vasta trayectoria en la investigación ni grandes reconocimientos académicos. Este fenómeno no es casual y podríamos afirmar que está determinado de manera histórica.

En la historia de la medicina occidental solemos situar el origen del acto médico a partir de Hipócrates, Galeno y, por lo general,

<sup>1</sup> Editor de Medicina Interna de México.

<sup>2</sup> Coeditor de Medicina Interna de México.

**Recibido:** 15 de febrero 2017

**Aceptado:** abril 2017

#### Correspondencia

Dr. Manuel Ramiro H  
manuel.ramiroh@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ramiro HM, Cruz AJE. Empatía, relación médico-paciente y medicina basada en evidencias. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):299-302.





damos un salto hasta el siglo XIX, en el que, debido a los avances científicos y tecnológicos, se dejó de lado todo el bagaje cultural previo y con él, lo que chamanes, brujos y místicos diversos sabían muy bien: una porción sustancial de la “cura” proviene de la comunicación y conexión con el paciente.<sup>4</sup> Ofri, autor del anterior escrito es un autor avocinado en Nueva York, preocupado por la relación médico-paciente y otros aspectos humanistas del ejercicio de la Medicina.<sup>5,6</sup>

El siglo XIX trajo consigo al positivismo y lo vio encumbrarse y posicionarse como el paradigma dominante por más de un siglo y lo que posiblemente esté por venir. En la medicina podemos observar su potente y fuerte influencia, en la gran aceptación y crecimiento que ha tenido la medicina basada en evidencias (MBE).

La medicina basada en evidencias nace a principios del decenio de 1990 con el objetivo de rescatar las bases y la objetividad científica de la medicina para así poder aplicarlas a la toma de decisiones a las que, día con día, se enfrenta el clínico,<sup>7</sup> fundamentado en los principios ideológicos del Círculo de Viena los cuales, a su vez, derivan del positivismo lógico; una corriente filosófica de pensamiento cimentada en las matemáticas y la matematización de la realidad ya que, de acuerdo con los autores, la lógica matemática es “el lenguaje perfecto”<sup>8</sup> y, con éste, es posible explicar la realidad concreta, y por supuesto, reproducirla.

Es así como posterior a la aparición del ensayo clínico aleatorio en el decenio de 1940, las revisiones sistemáticas en la década de 1970 y el continuo desarrollo de la epidemiología clínica, la medicina basada en evidencias vio la luz en noviembre de 1992,<sup>9</sup> bajo el argumento del débil sustento científico de las opiniones de los clínicos expertos, de la obsolescencia de los libros de texto y de las revisiones publicadas en revistas médicas, la medicina basada en eviden-

cias se posiciona con un método novedoso para plantear problemas médicos desde un punto de vista científicamente aceptado, de un método sistemático, ordenado y tecnológicamente refinado para elaborar una pregunta científica y seleccionar una respuesta conforme al análisis crítico de la experiencia general que abarca la revisión sistemática de las publicaciones científicas. Con el advenimiento de la informática y el crecimiento exponencial del internet, se masificó la información que se publica en el mundo de la bibliografía médica, haciendo prácticamente imposible leer, aunque sea de manera somera, la mayor parte de los artículos publicados diariamente y es aquí donde las estrategias de la medicina basada en evidencias y su metodología cobran aún más auge y utilidad, llegando incluso a profesionalizar a los expertos que realizan revisiones sistemáticas para ofrecer el conocimiento destilado a los clínicos, ejemplo de ello es la biblioteca Cochrane.<sup>7</sup> Sin embargo, con el paso del tiempo las críticas no se hicieron esperar y comenzaron a salir a flote: desde la crítica al anglicismo: “evidencia”, cuya traducción y significado en español difiere notablemente de aquel “*evidence*” originario. A pesar de ello, en la práctica se actúa conforme a la contundencia del vocablo inglés.<sup>8</sup> Otras de las críticas fueron vertidas en relación con la poca practicidad que representa el uso de la medicina basada en evidencias en la práctica clínica cotidiana, tanto en el consultorio como al pie de la cama del enfermo, a esto se suma que no en pocas ocasiones, las revisiones sistemáticas llegan a conclusiones ambiguas, inconsistentes y de nueva cuenta dejan la toma de decisión en la experiencia o en el buen juicio del clínico.<sup>7</sup> Se ha señalado también que en algunas ocasiones estas revisiones sistemáticas e incluso metanálisis son diseñados y patrocinados por la industria farmacéutica, por ejemplo: ellos deciden qué pruebas y qué tratamientos serán comparados en los estudios empíricos.<sup>10</sup> Algunas otras críticas, dentro del ámbito filosófico, provienen de la Es-



cuela de Frankfurt, quienes a mediados del siglo XX denunciaron la posibilidad de desarrollar un proceso de toma de decisiones absolutamente tecnocrático con consecuencias negativas para la sociedad, una de las observaciones realizadas al respecto es la restricción del lenguaje, ya que para responder alguna cuestión clínica mediante la medicina basada en evidencias deben realizarse preguntas verificables, es decir, una pregunta concreta sin contenido metafísico; por otra parte, señalan, se cree que la demostración realizada por la medicina basada en evidencias es suficiente, es decir, deja de lado la percepción humana y la posible distorsión de los hechos que pueda traer esta “variable” humana. Husserl, por ejemplo, señala la tendencia humana natural de creer en los fenómenos sensoriales por encima de otros fenómenos –la Fenomenología– que implica la descripción (de lo percibido) y su posterior análisis mediante la conciencia, en concreto: ¿es la pregunta correcta, si la percepción varía de observador a observador con sus diferentes distorsiones de una misma “realidad”? Otro factor a tener en cuenta es la disonancia cognitiva que es la inclinación a aferrarse a una idea o preconcepción a pesar de que la evidencia muestre claramente que es falsa,<sup>8</sup> ejemplo de ello lo vemos de manera cotidiana en los servicios clínicos, donde muchos de nosotros, y en lenguaje coloquial: “nos casamos con un diagnóstico” y muchas veces somos capaces de hacer embonar las piezas para que cuadren con “nuestro diagnóstico” dejando de lado y menospreciado lo que el paciente nos está comunicando, ya sea de forma verba o no verbal.

Este punto nos regresa de nueva cuenta al análisis de la relación médico-paciente; ¿cómo objetivar lo que por su naturaleza es subjetivo? Incluso: un mismo personal de salud, con el mismo paciente en diferentes momentos establecerán relaciones más o menos diferentes una de la otra. ¿Cómo estandarizar qué respuestas debemos presentar ante una situación emotiva, una situación que

evidencie nuestra ignorancia en algún tema, una situación que ponga en juego nuestras creencias religiosas o de vida? Difícilmente podría crearse un algoritmo correcto para estas situaciones.

Hace poco la medicina basada en evidencias ha evolucionado hacia algo llamado “real medicina basada en evidencias” que, mediante el uso a la vez de la “maestría clínica” y la mejor evidencia externa disponible considere prioridad al paciente y sea capaz de generar una evidencia individualizada para poderse aplicar mediante un juicio experto para que la evidencia científica sirva para acercar a los médicos y a los pacientes generando relaciones más sólidas.<sup>7,9</sup> Evidentemente esta postura, aunque muy loable, carece del fundamento duro y positivista de la original medicina basada en evidencias, coincidiendo en que el peso de la relación médico-paciente y su razón de ser: el alivio del padecer, está centrado en la relación subjetiva y humana inherente a la misma existencia del ser humano y las relaciones sociales que establece.

En 2014 se publicó un estudio que exploró el papel de la comunicación en la terapéutica médica, denominada por los autores como alianza terapéutica, en el tratamiento del dolor lumbar crónico, en el que se comparó el alivio del dolor y la sensibilidad con terapia física y la “alianza terapéutica mejorada” como placebo, sorprendentemente encontró que los pacientes que fueron sometidos a la terapia física con alianza terapéutica (placebo) mostraron alivio del dolor de 55%, en contraste con los que recibieron la terapia convencional con alivio de 46%; es decir, la adecuada relación personal de salud paciente es más efectiva, en este caso, que el tratamiento convencional, evidentemente, el estudio demostró que la combinación de la alianza terapéutica con el tratamiento convencional consiguió alivio de 77%. Se demostró que el “placebo” o una adecuada relación médico-paciente fue el pilar del tratamiento y en ocasiones éste resulta ser marcadamente más efectivo.<sup>11</sup>



Esto no pretende desacreditar a la medicina basada en evidencias, ni afirmar que todo el adelanto técnico científico no sirve, por el contrario, pretende reflexionar acerca del uso racional y humanista de estos adelantos, sin posicionarlo como la verdad absoluta, ni como guía inequívoca del quehacer médico, sino como complemento de la verdadera razón de ser de cualquier profesional de la salud: el paciente y su padecer y que, como personas que somos tanto pacientes como personal de salud, la manera más eficaz que tenemos para comunicar, entre otras cosas, las dolencias físicas y emocionales, es la comunicación que emana de las relaciones interpersonales.

Si bien la conversación entre un médico y su paciente pudiese considerarse “placebo” como en el estudio descrito, si este placebo ayuda y alivia sin causar daño, entonces es una medicina legítima, además de ser la herramienta diagnóstica más potente con que contamos.<sup>4</sup>

Los avances científicos y tecnológicos dejaron de lado a la persona padeciente y sustituyeron a ésta por “la enfermedad”, el órgano o sistema dañado, con esto, la escucha y la conversación quedaron sepultadas, la empatía a un lado. De acuerdo con el Dr. Kraus mirar en medicina exige menos compromiso que escuchar. La escucha convierte al interlocutor en testigo del otro y de sí mismo. Curar es una ciencia, acompañar es un arte.<sup>1</sup>

La mayoría de los enfermos necesitan médicos empáticos, el médico internista, siendo el especialista y el experto en la elaboración de diagnósticos, no debe dejar de lado y mucho menos olvidar el arma poderosa y potente que lo ha acompañado durante décadas: la empatía, preciada característica de la relación médico paciente.

## REFERENCIAS

1. Kraus A. Empatía: notas sin sosiego. Nexos, 1 de enero, 2017.
2. CONAMED. Motivos de las quejas concluidas 2016. En: Sistema de atención de quejas médicas y dictámenes (SA-CMED) consultado en: [http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/189985/cuadros\\_2016\\_9.pdf](http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/189985/cuadros_2016_9.pdf) accesado el 15 de marzo del 2017.
3. Gracia D. Fundamentos de bioética. Eudema, Madrid 1989.
4. Ofri D. The Conversation Placebo. The New York Times. Opinion. Sunday Review. January 22, 2017. P. SR2.
5. Ofri D. Adding Spice to the Slog: Humanities in Medical Training. PLoS Med 2015 Sep 29;12(9):e1001879.
6. Ofri D. Quality measures and the individual physician. N Engl J Med 2010 Aug 12;363(7):606-7.
7. Lifshitz A. La crisis de la medicina basada en evidencias. Gac Med Méx 2014;150:393-4.
8. Ortega M, Cayuela A. Medicina basada en la evidencia: una crítica filosófica sobre su aplicación en atención primaria. Rev Esp Salud Pública 2002;76(2):115-120.
9. Boucourt L. Su excelencia: la medicina basada en evidencias. ACIMED 2003;11(3):3-4.
10. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ 2014;348:g3725.
11. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, Miciak M, et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. Phys Ther 2014;94(5):740.



En Infecciones  
urinarias

**EVOCS** <sup>®</sup> III

levofloxacin

Una toma al día.<sup>1</sup>

Alto índice de cumplimiento  
de tratamiento.<sup>1,2,3,4</sup>

*Escherichia coli*



Impida su evolución desde el **DNA**



BIBLIOGRAFIA: 1- Madroñero Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela. Junio 2004. 2- Monteverde A., Feldman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.º: 28-31. 2008. 3- Castells, A. Vallana, O. Campany, D. Rigue y J.M. Arno. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia; Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4- Giglio M., M. Soledad, Porto T., Lorena, Herva E., Beatrice et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083300203A513



**NUEVO**



# Garbican®

Pregabalina

## INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR<sup>1</sup>

### EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.<sup>3,5,6</sup>

SÍNTOMAS<sup>2</sup>

DOLOR  
ARDOR

HORMIGUEO  
QUEMAZÓN

DOSIS

2 A 3  
VECES  
AL DÍA<sup>8</sup>

EFICACIA

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.<sup>3</sup>

POTENCIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.<sup>3</sup>

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO<sup>5</sup>

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.<sup>4</sup>

Baja incidencia de eventos adversos.<sup>5</sup>

Buena tolerabilidad.<sup>6</sup>

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.<sup>7</sup>

## EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE



Referencias:

1. Carnero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM 2005;24(11):123-125
2. Correia-Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Mex Clin Condes 2014;25(2):189-199
3. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. Wang CMB, Liu D, Fumback WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNeP) and postherpetic neuralgia (PHN) in China. Pain Ther 2016;5:81-91
5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2005;12:169-180
6. Horga de la Parte J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18
8. Información Para Prescribir Garbican®

Reg. Núm. D88M2015 SSA IV, No. de Ingreso: 17330020200751.



## Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis

Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, Mijangos-Huesca FJ<sup>2</sup>, Terán-González JO<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MG<sup>4</sup>, Martínez-Zavala N<sup>1</sup>, Reyes-Franco I<sup>1</sup>, Hernández-Mendiola R<sup>1</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Vázquez-Arteaga S<sup>3</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>1</sup>, Alba-Rangel DL<sup>1</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** se han estudiado índices de pronóstico de inflamación basados en células periféricas como predictores de disfunción endotelial, riesgo cardiovascular y mortalidad. En 2014 se desarrolló el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) que se ha propuesto como factor de pronóstico y de seguimiento en cáncer.

**OBJETIVO:** determinar si existe modificación del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) en pacientes con sepsis.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo que incluyó aleatoriamente a pacientes hospitalizados de 2013 a 2015. Se verificó la homogeneidad de poblaciones demostrando que no existía diferencia estadística entre la edad y comorbilidades (distribución Kolmogorov-Smirnov), frecuencia de comorbilidades ( $\chi^2$ ). Se calculó el IIS con la citometría hemática de ingreso. Se compararon las medias del IIS de pacientes con sepsis y sin sepsis (Wilcoxon) y se determinó si había correlación entre el IIS y sepsis (coeficiente de correlación biserial puntual).

**RESULTADOS:** se incluyeron 242 pacientes (128 con sepsis, edad promedio de 70.1 años y 114 sin sepsis, edad promedio de 69.7 años). La media del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) en pacientes con sepsis fue  $4444.06 \times 10^9$ , en pacientes sin sepsis fue de  $3013.94 \times 10^9$ . Se demostró que existe correlación estadísticamente significativa entre el IIS y sepsis ( $r_{\text{pb}} = 0.150253625$ ,  $p=0.05$ ), se demostró que la media del IIS fue significativamente más elevada en pacientes con sepsis ( $W=5,097$ ,  $p=0.00001$ ).

**CONCLUSIONES:** el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), un índice innovador que ha mostrado mejor efectividad para describir el desequilibrio de inmunidad e inflamación, se propone como una herramienta que puede ser útil en pacientes con sepsis; sin embargo, se requieren estudios futuros para comprobar su potencial pronóstico y de seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** índices de inflamación, índice de inmunidad-inflamación sistémica, sepsis.

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

<sup>2</sup> Servicio de Hematología.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de octubre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dra. Maricarmen Lagunas Alvarado  
mari\_lagunas9@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG y col. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):303-309.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):303-309.

## Systemic immune inflammatory index in sepsis.

Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, Mijangos-Huesca FJ<sup>2</sup>, Terán-González JO<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MG<sup>3</sup>, Martínez-Zavala N<sup>1</sup>, Reyes-Franco I<sup>1</sup>, Hernández-Mendiola R<sup>1</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Vázquez-Arteaga S<sup>3</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>1</sup>, Alba-Rangel DL<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** In the past several indices based on peripheral blood cells have been studied to prove their utility as prognostic factors in endothelial dysfunction, cardiovascular risk and mortality. In 2014 the systemic immune inflammatory index (SII) was developed and it has been proposed as a prognostic factor in the follow-up of patients with cancer.

**OBJECTIVE:** To determine if there is a modification of the SII in patients with sepsis.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study included randomized patients hospitalized from 2013 to 2015; homogeneity of populations was verified by demonstrating that there was no statistical difference between age and comorbidities (Kolmogorov-Smirnov distribution), frequency of comorbidities ( $\chi^2$ ). IIS was calculated with the blood cell count on hospital admission. IIS was compared in sepsis and without sepsis patients (Wilcoxon), and we determined whether there was correlation between IIS and sepsis (correlation coefficient biserial point).

**RESULTS:** There were included 242 patients (128 with sepsis, mean age 70.1 years and 114 without sepsis, mean age 69.7 years). The mean IIS in patients with sepsis was  $4444.06 \times 10^9$  and without sepsis  $3013.94 \times 10^9$ . We showed that there was statistically significant correlation between IIS and sepsis ( $r_{pp} = 0.150253625$ ,  $p = 0.05$ ), we also detailed that the mean IIS was significantly higher in patients with sepsis ( $W = 5,097$ ,  $p = 0.00001$ ).

**CONCLUSIONS:** The IIS, an innovative index that has shown accuracy describing the imbalance of immunity and inflammation, is proposed as a tool that can be useful in patients with sepsis; however, further studies are required to prove its potential in prognosis and monitoring.

**KEYWORDS:** inflammation indexes; systemic immune inflammatory index (SII); sepsis

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

<sup>2</sup> Servicio de Hematología.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Maricarmen Lagunas Alvarado  
mari\_lagunas9@yahoo.com.mx



## ANTECEDENTES

La sepsis es la primera causa de muerte por infecciones, se ha documentado aumento en la mortalidad si no se reconoce y trata a tiempo.<sup>1</sup> La incidencia en todo el mundo se desconoce; sin embargo, se reporta que está en incremento.<sup>2</sup> En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, que implica 40 casos por 100,000 habitantes con mortalidad de 30% y costos de atención que ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país.<sup>3</sup>

La sepsis no es una enfermedad específica, más bien se trata de un síndrome fisiológico, patológico y de alteraciones bioquímicas inducidas por una infección, es una respuesta multifacética del hospedero en respuesta a un agente patógeno que puede ser amplificada significativamente por factores endógenos. Su patobiología aún es incierta y se reconoce que incluye la activación temprana de ambas respuestas pro y antiinflamatorias.

En la actualidad se define como disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección; esta nueva definición hace hincapié en la respuesta no homeostática del hospedero, el potencial letal de la infección y la importancia del reconocimiento temprano. Debido a la variabilidad en su manifestación, no existe una prueba diagnóstica estándar, por lo que debe establecerse prioritariamente si existe disfunción orgánica, ésta puede identificarse como un cambio agudo en el total de la escala de puntuación de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) de más de dos puntos consecuente a un proceso infeccioso, lo que refleja un riesgo de mortalidad en la población general hospitalizada de aproximadamente 10%.<sup>1</sup>

En años recientes se han estudiado y propuesto diversos índices de inflamación basados en las células periféricas para identificar a pacientes con riesgo alto de mortalidad, principalmente en las situaciones en las que es difícil utilizar los índices clínico-patológicos tradicionales. Diversos estudios evaluaron el papel de estas escalas, algunos, como la razón neutrófilo/linfocito (recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos, RNL), plaqueta/linfocito (recuento de plaquetas/número absoluto de linfocitos, RPL), albúmina/linfocito (índice pronóstico nutricional) y proteína C reactiva se han estudiado como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia en cáncer.<sup>4-7</sup>

Probablemente la razón neutrófilo/linfocito es el índice de inflamación más estudiado en distintas situaciones clínicas: cáncer (de mama, pulmón, gástrico, pancreático, colorrectal, urotelial y de riñón),<sup>8-15</sup> diabetes mellitus,<sup>16</sup> hipertensión arterial sistémica,<sup>17</sup> síndromes coronarios agudos,<sup>18</sup> isquemia e infarto cerebral,<sup>19</sup> tromboembolia pulmonar,<sup>20</sup> entre otros. Los resultados de los estudios han sido inconsistentes, desde intentar determinar un valor de corte en sepsis en relación con procalcitonina,<sup>21</sup> hasta proponerlo como factor pronóstico independiente de mortalidad a 28 días;<sup>22</sup> en otros estudios se ha encontrado que no es suficiente en sí misma para guiar el manejo clínico, pero ofrece alguna utilidad diagnóstica cuando se toma en cuenta como parte de la evaluación general.<sup>23</sup>

Sin embargo, los índices comentados no han sido capaces de revelar exhaustivamente el equilibrio/desequilibrio de la inflamación del hospedero y el estado inmunitario porque poco se sabe del papel de los múltiples marcadores hematológicos e inflamatorios. En 2014 se creó un nuevo índice, definido como el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), que integró la razón neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, con base



en las tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos).<sup>7</sup> Hasta el momento, éste se ha utilizado sobre todo en Oncología, inicialmente para seguimiento y como factor pronóstico en cuanto a supervivencia y riesgo de recurrencia en pacientes con hepatocarcinoma, posteriormente se hicieron estudios en cáncer de pulmón de células pequeñas, gástrico, colorrectal y de células renales;<sup>24-28</sup> recientemente también se realizó un estudio buscando si la obesidad y el tabaquismo lo modifican, se observó correlación directa entre la elevación del índice de masa corporal y el IIS, asimismo, se demostró elevación en fumadores.<sup>29</sup>

La elevación del IIS principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil; en pacientes oncológicos el cambio en el IIS indica que el microambiente del paciente desarrolló un estado inflamatorio que promueve metástasis de las células tumorales y recurrencia, con la consecuente progresión del cáncer y mayor mortalidad, incluso ya se ha avanzado en el estudio de la fisiopatología de la participación de cada línea celular en la promoción de metástasis.<sup>30-32</sup>

Los ahora llamados índices de inflamación se han estudiado como posibles predictores de pronóstico y seguimiento de respuesta al tratamiento que, comparados con otros marcadores potenciales, tienen la ventaja de tener fácil disponibilidad y reproducibilidad, así como bajo costo. A diferencia de otros índices de inflamación, hasta este momento no se han publicado estudios del IIS en sepsis, el objetivo de este estudio es determinar si existe modificación del IIS en pacientes con sepsis.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de enero de 2013 a diciembre de 2015. El estudio fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital. Se analizaron los expedientes clínicos y electrónicos incluyendo de manera aleatoria a los pacientes de 18 a 80 años que contaran con citometría hemática de ingreso. Se excluyeron los mayores de 80 años, pacientes en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia, estimulantes de colonias de granulocitos o megacariocitos y que hubieran recibido antimicrobianos 30 días previos a su ingreso, pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo, enfermedades reumatológicas, hepatopatía crónica, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad hematológica (aplasia medular, mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas). Para definir sepsis se utilizaron los criterios del Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico. El IIS se calculó con la citometría hemática de ingreso. De los pacientes seleccionados se analizó el motivo de ingreso, citometría hemática de ingreso, comorbilidades y si cumplían o no criterios de sepsis, la descripción de las poblaciones se muestra en el **Cuadro 1**.

**Cuadro 1.** Datos de los pacientes

	Pacientes con sepsis, n (%)	Pacientes sin sepsis, n (%)	p
Género	128 (53)	114 (47)	
Hombres	62 (48)	66 (58)	0.6971
Mujeres	72 (56)	42 (37)	0.3721
Edad promedio	70.1	69.7	0.2407
Diabetes mellitus tipo 2	62 (48)	68 (60)	0.5192
Hipertensión arterial sistémica	68 (53)	73 (64)	0.6021
Cardiopatía isquémica	13 (10)	13 (11)	1
Cáncer	28 (22)	23 (20)	0.5284
Sepsis	65 (51)	63 (55)	0.8975
Promedio de comorbilidades	2.43	2.53	0.3928



### Análisis estadístico

Se utilizaron los programas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23.0 y R. Se verificó la homogeneidad de ambas poblaciones demostrando que no existía diferencia estadística entre la edad y comorbilidades (distribución Kolmogorov-Smirnov), ni en la frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, cáncer (bondad de ajuste  $\chi^2$ ).

Respecto a la sepsis, se compararon las medias entre el grupo de pacientes con sepsis y sin sepsis, debido a que no mostraban distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon y se verificó si había correlación entre el IIS y la variable dicotómica de sepsis y no sepsis con el coeficiente de correlación biserial puntual.

### RESULTADOS

De los 804 expedientes clínicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el periodo de estudio, se seleccionaron 242 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los que 128 cumplían criterios de sepsis según la definición del Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico (62 mujeres, 66 hombres, edad promedio 70.1 años); 114 no cumplieron los criterios diagnósticos de sepsis (72 mujeres, 42 hombres, edad promedio 69.7 años). La media del IIS en pacientes con sepsis fue de  $4444.06 \times 10^9$  y de los pacientes sin sepsis de  $3013.94 \times 10^9$ . Se demostró correlación estadísticamente significativa entre el IIS y la existencia de sepsis ( $r_{bp} = 0.1502$ ,  $p = 0.05$ ); además, se encontró que la media del IIS fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con sepsis ( $W = 5,097$ ,  $p = 0.00001$ ).

### DISCUSIÓN

El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) es un índice innovador de carácter integrador propuesto en 2014,<sup>7</sup> que utiliza las tres líneas

celulares: linfocitos, neutrófilos y plaquetas, de manera que puede reflejar de manera más fidedigna que la razón neutrófilo/linfocito (RNL) y razón plaqueta/linfocito (RPL) el desequilibrio de la inmunidad/inflamación en padecimientos oncológicos. Hasta el momento no existen estudios publicados que prueben este índice en situaciones clínicas distintas a cáncer, obesidad y tabaquismo, a diferencia de sus antecesores que se han utilizado como factores de pronóstico en sepsis, síndromes coronarios agudos, isquemia e infartos cerebrales, tromboembolismo e incluso padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide. La evidencia ha demostrado que hay asociación entre la elevación del IIS y mal pronóstico en pacientes con hepatocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, carcinoma gástrico, colorrectal y renal, disminuyendo la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad; asimismo, se ha demostrado elevación en obesos y fumadores.<sup>7,24-28</sup> Éste es el primer estudio que compara el índice de pacientes con y sin sepsis, encontrando elevación significativa del IIS en los pacientes con sepsis, asimismo, se determinó una correlación entre la existencia de sepsis y la elevación del IIS. En estudios previos el valor de corte más alto publicado del IIS para estratificación en alto y bajo fue de  $1,600 \times 10^9/L$  en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas;<sup>24</sup> sólo se han realizado estudios en poblaciones chinas, italianas y turcas. La media de toda nuestra población (pacientes con y sin sepsis) fue de  $3,770.36 \times 10^9/L$  (desviación estándar de  $4,609.78 \times 10^9/L$ ), que es el doble del valor de corte más alto publicado, probablemente debido a que la población de este estudio es más heterogénea con otras enfermedades inflamatorias; también existe la posibilidad de que el valor de corte en sepsis sea más elevado. Hasta el momento no se ha establecido un valor de corte del IIS, se necesitan estudios multicéntricos para determinar un valor de corte en nuestra población, como se ha hecho con otros índices de inflamación.<sup>33</sup> En este estudio se propone al índice de inmunidad-inflamación sistémica

como una herramienta que puede ser útil en pacientes con sepsis, con la ventaja de su fácil disponibilidad y bajo costo; se requieren estudios futuros para determinar su factor de pronóstico al ingreso debido al dinamismo que muestran los índices de inflamación incluso de seguimiento, así como establecer valores de corte específicos en sepsis.

## REFERENCIAS

- Singer M, Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-1174.
- Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011;47:2633-2641.
- Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2012;107:988-993.
- Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;22:350.
- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6212-6222.
- Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, Xu D. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Transl Oncol* 2015; 8:339-345.
- Xu L, Zhou X, Wang J, Zhu W, Liu P. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2016 Jul 8.
- Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, Ren YN, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer. *Int J Biol Markers* 2016 Jul 12:0. doi: 10.5301/jbm.5000222.
- Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer. *Chin J Cancer* 2016;35:57.
- Goh BK, Teo JY, Allen JC Jr, Tan DM, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio improves the performance of the international consensus guidelines in predicting malignant pancreatic cystic neoplasms. *Pancreatology* 2016;16:31135-8.
- Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:327-333.
- Chen Y, Chen K, Xiao X, Nie Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer* 2016;16:320.
- Dong YW, Shi YQ, He LW, Su PZ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:3127-3134.
- Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Cosgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci* 2016;12:571-575.
- Balta S, Ozturk C, Yildirim AO, Aparci M, et al. The relation between neutrophil-lymphocyte ratio and hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:1386.
- Kim BJ, Cho SH, Cho KI, Kim HS, et al. The combined impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:115-122.
- Zhao L, Dai Q, Chen X, Li S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts length of stay and acute hospital cost in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:739-744.
- Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Güngör B, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi* 2016;32:313-320.
- Gürol G, Çiftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* 2015;25:521-525.
- Yang M, Li L, Su N, Lin J, Wang J. Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:471-476.
- Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of bloodstream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2015;32:531-534.
- Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 2015;236:297-304.
- Wang BL, Tian L, Gao XH, Ma XL, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the



- prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Clin Chem Lab Med* 2016;0:1-7.
26. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7:33210-33219.
  27. Huang L, Liu S, Lei Y, Wang K, et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget* 2016;5:1-9.
  28. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget* 2016;1-8.
  29. Furuncuoglu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1300-1306.
  30. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006;4:221-233.
  31. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283-287.
  32. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces epithelial-mesenchymal-like transition and promote metastasis. *Cancer Cell* 2011;20:576-590.
  33. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS ONE* 2014;9(11):e112361.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



# Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

Ruíz-Dangú DG<sup>1</sup>, Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>, Jiménez-Saab NG<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el delirio es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda, se caracteriza por la alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio en las funciones cognitivas, sobreviene a lo largo de un breve periodo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. El delirio constituye un problema de salud pública importante, se considera predictor independiente de resultados clínicos negativos con incremento de la mortalidad, la estancia hospitalaria, el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo. La evidencia disponible no apoya la administración de medicamentos para prevenir el delirio en el paciente con enfermedad aguda.

**OBJETIVO:** comprobar la seguridad y eficacia de haloperidol para el tratamiento y profilaxis del delirio.

**MATERIAL Y MÉTODO:** ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo, en el que se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se calculó la escala PREDELIRIC al ingreso de los pacientes; se incluyeron en el estudio los pacientes con riesgo alto de delirio (PREDELIRIC >50%). Los pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos, en el grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirio más la administración de haloperidol profiláctico y el grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirio más placebo.

**RESULTADOS:** se incluyeron 84 pacientes, distribuidos en dos grupos, cada uno con 42 pacientes, de los que 33 (40%) eran hombres. El 42% padeció delirio, el tipo mixto fue el más común. La profilaxis con haloperidol no demostró disminuir la incidencia de delirio (54 vs 46%,  $p=0.51$ ) en comparación con el grupo control. El haloperidol profiláctico no ofreció diferencias significativas comparado con placebo en retrasar el inicio del delirio (media de 6.3 vs 6.8 días,  $p=0.98$ ), en los días de estancia hospitalaria (mediana 9.5 vs 12 días,  $p=0.56$ ) o en la duración del delirio (media 3 vs 3.5 días,  $p=0.32$ ); tampoco tuvo efecto en la mortalidad (20 vs 10%,  $p=0.21$ ). No se informaron efectos secundarios con la administración de haloperidol.

**CONCLUSIONES:** la administración de haloperidol para la prevención del delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo no demostró

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

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

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

**Recibido:** 27 de octubre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

## Correspondencia

Dra. Diana Gabriela Ruíz Dangú  
aluxe\_char@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Ruíz-Dangú DG, Tamayo-Illescas AJ, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, Jiménez-Saab NG. Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):310-322.



diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirio, en retrasar el inicio de los síntomas, en la reducción de su duración, en reducir los días de estancia hospitalaria ni en la mortalidad. De acuerdo con nuestros resultados, por el momento no es posible recomendar la administración de haloperidol en la profilaxis de delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo.

**PALABRAS CLAVE:** delirio, profilaxis, haloperidol.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):310-322.

## Efficacy of prophylaxis with haloperidol vs placebo in the prevention of delirium in patients with risk of suffering it hospitalized in an Internal Medicine service.

Ruíz-Dangú DG<sup>1</sup>, Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>, Jiménez-Saab NG<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Delirium is a clinical transitory and reversible syndrome, occurs frequently in a setting of an acute disease process, it is characterized by the disorder of the consciousness accompanied by a change in the cognitive functions, it occurs throughout a brief period, usually hours or days and tends to vary during the day. Delirium is an important public health problem and it is considered independent predictor of negative clinical results with increased mortality, hospital stay, attention cost and cognitive damage to long-term. The available evidence does not support the administration of drugs to prevent delirium in patients with acute disease.

**OBJECTIVE:** To prove the safety and efficacy of haloperidol for the treatment and prophylaxis of delirium.

**MATERIAL AND METHOD:** A clinical, controlled, prospective, cross-sectional, comparative study was done, in which patients hospitalized at Internal Medicine service of General Hospital Xoco, Mexico City, were included. Scale PREDELIRIC was calculated at the entering of patients, including in the study those with high risk of delirium (PREDELIRIC >50%). Patients were randomly distributed into two groups, in the group 1 non pharmacological measures of delirium prevention were applied plus the administration of prophylactic haloperidol and group 2 was given non pharmacological measures of delirium prevention plus placebo.

**RESULTS:** There were included 84 patients, distributed into two groups, each one with 42 patients, from which 33 (40%) were male; 42% suffer delirium, mix type was the most common. Prophylaxis with haloperidol did not show to reduce the incidence of delirium (54% vs 46%, p=0.51) compared with control group. Prophylactic haloperidol

did not show significant differences compared to placebo in delaying the beginning of delirium (mean of 6.3 days vs 6.8 days,  $p=0.98$ ), in days of hospital stay (mean 9.5 vs 12 days,  $p=0.56$ ), or in the lasting of delirium (mean 3 vs 3.5 days,  $p=0.32$ ). Prophylaxis with haloperidol did not show either effect on mortality (20% vs 10%,  $p=0.21$ ). There were not secondary effects with haloperidol.

**CONCLUSIONS:** Haloperidol administration to prevent delirium in patients with high risk of having it did not show significant difference compared to placebo in reducing delirium incidence, delaying the starting of symptoms, in reducing their lasting, in reducing the hospital stay nor in reducing mortality. According to our results, by now it is not possible to recommend the administration of haloperidol in the prophylaxis of delirium in patients with high risk of having it.

**KEYWORDS:** delirium; prophylaxis; haloperidol

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

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

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

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

#### Correspondence

Dra. Diana Gabriela Ruíz Dangú  
aluxe\_char@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El delirio es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda y no puede ser explicado sólo por la existencia o desarrollo de una demencia. Aunque clásicamente se ha definido como un síndrome transitorio y reversible, sus síntomas pueden cronificarse o generar secuelas permanentes.<sup>1</sup> La característica esencial del delirio consiste en la alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio de las funciones cognoscitivas que no puede explicarse por la preexistencia o aparición de una demencia. La alteración sobreviene a lo largo de un breve periodo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. A través de la historia clínica, del examen físico o de las pruebas de laboratorio se demuestra que el delirio se debe a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, de la intoxicación por o la abstinencia de sustancias, del consumo de medicamentos o de la exposición a tóxicos, o bien a una combinación de estos factores.<sup>2</sup>

El concepto delirio ha evolucionado a través del tiempo, deriva del latín *delirare* que significa “fuera de ruta”, en la actualidad también se llama “estado confusional agudo” o insuficiencia cerebral aguda. El delirio se define, según la quinta edición de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5), con los siguientes criterios:<sup>3</sup>

- A. Alteración de la atención (es decir, disminución de la capacidad para dirigir, centrar, mantener y cambiar la atención) y la conciencia (reducción de la orientación para el medio ambiente).
- B. La alteración ocurre en un corto periodo (habitualmente en horas o unos pocos días), representa un cambio de la atención y el conocimiento basal, y tiende a fluctuar en gravedad durante el curso de un día.
- C. Perturbación adicional en la cognición (por ejemplo, déficit de memoria, desorientación, lenguaje, habilidad visoespacial o percepción).



- D. Las perturbaciones de los criterios A y C no se explican mejor por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución y no se producen en el contexto de un nivel muy reducido de la excitación, como el estado de coma.
- E. Hay evidencia en la historia clínica, la exploración física o los hallazgos de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación o abstinencia de sustancias (por ejemplo, debido a una droga de abuso o un medicamento), o la exposición a una toxina, o se debe a múltiples causas.

El delirio se clasifica de acuerdo con el nivel de alerta y de actividad psicomotora (**Cuadro 1**). La clasificación clínica es:<sup>4,5</sup>

La proporción en cuanto al sexo refleja que la población geriátrica (en la que la proporción de mujeres a varones aumenta con la edad) es el grupo con mayor riesgo de padecer delirio. Los síntomas del delirio se establecen habitualmente en el espacio de horas o días. Puede

iniciar de forma brusca, es más típico que los síntomas aislados evolucionen hacia el delirio completo en un periodo de tres días. El cuadro puede aliviarse en pocas horas o persistir durante semanas, en especial en sujetos con demencia coexistente.<sup>7</sup>

Se ha descrito que en sujetos mayores de 65 años hospitalizados por enfermedad médica, aproximadamente 10% puede padecer delirio en el momento de su admisión, mientras que otro 10 a 15% puede padecerlo durante su estancia hospitalaria.<sup>8</sup>

### Epidemiología

El delirio tiene incidencia elevada en el enfermo grave y es un factor independiente de mortalidad y de estancia prolongada. Entre los individuos de 85 años y más que viven en la comunidad, la prevalencia de delirio puede ser, incluso, de 14%. Entre los pacientes hospitalizados ocurre en 10 a 34% de los que se encargan del cuidado de instalaciones a largo plazo, en 30% de los sujetos en departamentos de urgencias, y en 10 a 42% durante la estancia hospitalaria. Complica 17 a 61% de los procedimientos quirúrgicos

**Cuadro 1.** Tipos de delirio

	Hiperactivo	Hipoactivo	Mixto
Síntomas	Alucinaciones, delirio, agitación psicomotriz	Somnoliento, decaído, bradipsíquico	Combinación de ambos
Causa	Síndromes de abstinencia, consumo de esteroides	Encefalopatías metabólicas, intoxicación por benzodiazepinas, deshidratación	Combinación de ambos
Fisiopatología	Metabolismo cerebral elevado o normal. EEG normal o rápido. Disminución de la actividad gabaérgica	Disminución del metabolismo cerebral. EEG: enlentecimiento difuso. Sobreestimulación de los sistemas GABA	Combinación de ambos
Porcentaje en UCI	1.6	43.5	54.1
Pronóstico	Bueno	Malo	Variable
Edad	Jóvenes	Ancianos	Cualquier edad
Alteración del ciclo sueño-vigilia	Común	Poco común	Común

Tomado de las referencias 6 y 7.



mayores y afecta a 25-83% de los pacientes al final de la vida.

Más de 7 millones de pacientes hospitalizados sufre delirio cada año. Entre los pacientes hospitalizados que sobrevivieron a su episodio de delirio, las tasas de delirio persistente son altas (45%), de 33% al primer mes, de 26% a los tres meses y de 21% a los seis meses.

El delirio en los pacientes críticos se reconoce como un importante problema de salud pública, con un costo de 4 a 16 mil millones de dólares al año sólo en Estados Unidos. Es un importante factor de predicción independiente de resultados clínicos negativos, que incluyen aumento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, del costo de la atención y del deterioro cognitivo a largo plazo consistente con un estado de demencia similar.<sup>5</sup>

En 1996 Inouye y Charpentier<sup>9</sup> identificaron los factores de riesgo precipitantes de delirio en una población de 160 pacientes mayores de 70 años ingresados en un hospital. La incidencia de delirio fue de 18%. Los factores de riesgo asociados con su aparición fueron: limitación física, desnutrición, administración de tres o más fármacos, sonda vesical y un evento iatrogénico. Al tomarlos como referencia, se desarrolló y validó un modelo predictivo, asignando un punto por cada factor. La tasa de delirio por persona en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fue de 3, 20 y 59%, respectivamente.<sup>10</sup> Los factores de riesgo pueden dividirse en modificables y no modificables (**Cuadro 2**).<sup>11</sup>

### Diagnóstico

La vigilancia de los pacientes críticos con instrumentos de evaluación para el delirio válidos y fiables permite a los médicos detectar y tratar el delirio en un periodo menor y mejorar los resultados del tratamiento global del paciente.

Se evalúan alteraciones en la orientación, atención, memoria, lenguaje y nivel de conciencia. No debe limitarse la valoración a la impresión subjetiva del facultativo y tampoco utilizar pruebas psicométricas como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) al no estar validadas para evaluar el delirio.<sup>12</sup> Se recomienda, por el contrario, el uso de escalas de valoración que estén validadas para apoyar el diagnóstico y evaluar su gravedad (**Cuadro 3**). El patrón de referencia para el diagnóstico son los criterios DSM-V-TR, pero disponemos de otros instrumentos más sencillos en la práctica clínica, de ellos, el que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad es el CAM (*Confusion Assessment Method*).<sup>11</sup>

PRE-DELIRIC (*PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients*) es un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirio en pacientes críticos. Integra 10 factores de riesgo: edad, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), daño neurológico, tipo de paciente quirúrgico, médico o traumatizado), infección, acidosis metabólica, administración de opioides, sedantes (benzodiazepinas o propofol), uremia y admisión urgente (**Cuadro 4**).<sup>13</sup> El modelo tiene un área bajo la curva ROC de 0.87, mientras que la curva ROC de la valoración de los médicos y enfermeras fue de 0.59. El modelo permite identificar a pacientes con riesgo alto e iniciar de manera temprana medidas preventivas dirigidas.<sup>10</sup>

En la práctica clínica para la vigilancia y diagnóstico del delirio es recomendable iniciar la valoración con una escala de sedación, de éstas, la escala de agitación-sedación de Richmond es la que se sugiere antes de la aplicación de la valoración con el Método de Evaluación de Confusión en la UCI (CAM-ICU). Todos los pacientes con respuesta mínima con la escala *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) de -3 a +4 serán valorados con el CAM-ICU.<sup>14</sup>



Cuadro 2. Factores de riesgo

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad avanzada Sexo masculino Deterioro cognitivo o demencia Antecedentes de delirio. Depresión o ansiedad Deterioro funcional, trastorno de la marcha, inmovilidad, caídas Múltiples comorbilidades Ictus, enfermedad neurológica Enfermedad hepática o renal crónica Cirugía reciente. Fractura de cadera Enfermedad terminal	Deterioro sensorial (visión/audición) Consumo o dependencia de tóxicos y fármacos (sobre todo hipnóticos, narcóticos, fármacos anticolinérgicos, corticoesteroides). Enolismo Polifarmacia Malnutrición. Deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas Factores relacionados con la hospitalización: Inmovilidad, uso de medidas de contención física, dolor, uso de sondas y vías. Estrés psicosocial o privación de sueño

Cuadro 3. Escalas de valoración de delirio

CAM. <i>Confusional Assessment Method</i> . Inouye 1990, Wel 2008	El más usado y de mayor especificidad y sensibilidad, 4 ítems basados en el DSM-III, pero adoptados al DSM-IV-TR
CAM-ICU. Ely 2001	El de mayor sensibilidad y especificidad para el uso en cuidados intensivos, 4 ítems. Sólo útil en pacientes que respondan a estímulo verbal.
DSR-R. <i>Delirium Rating Scale-Revised</i> . Trzepacz 2001	16 ítems, 13 de severidad y 3 de diagnóstico. Puntuación de 0 a 39. Diagnóstico de delirio si es mayor de 15. Bueno para medir severidad, mayor a mayor puntuación
MDAS. <i>Memorial Delirium Assessment Scale</i> . Brelbart 1997	10 ítems. Evalúa severidad
DSI. <i>Delirium Symptom Interview</i> . Albert 1992	Entrevista estructurada, 7 criterios de delirio según el DSM-III. Evalúa severidad
NCS. <i>Neechan Confusion Scale</i> . Neelon 1996	9 ítems en 3 subescalas (cognición, comportamiento y funciones vitales). Puntuación de 0 a 30. Delirio si es igual o mayor de 24
ICDSC. <i>intensive Care Delirium Sacale Checklist</i> . Bergeron 2001	Para uso en unidades de cuidados intensivos, 8 ítems basados en los criterios DSM-IV. Delirio si es igual o mayor de 4
CTD. <i>Cognitive test for Delirium</i> . Hart 1996	Puede usarse en pacientes analfabetos. Evalúa 5 dominios (0-6 puntos): atención, memoria, orientación, comprensión y vigilancia. Puntuación de 0 a 30

La escala de *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) fue desarrollada en 1999 por un equipo multidisciplinario del Hospital Universitario de Richmond, Virginia, y validada en 2002 (**Cuadro 5**). Es útil en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos e incluye la valoración del delirio y la agitación; consiste en cuatro niveles de ansiedad o agitación, uno de estado de calma y alerta, y cinco niveles de sedación (+4 Combativo, 0 Alerta y calmado, -5 No despertable). Se basa en la observación e interacción con el paciente.<sup>14</sup>

La mejor herramienta para diagnóstico de delirio, el Método de Evaluación de Confusión (CAM, **Cuadro 6**). Es un instrumento de evaluación que incluye las características que tienen mayor capacidad de distinguir el delirio de otros tipos de deterioro cognitivo.

La validación concurrente con diagnóstico psiquiátrico reveló sensibilidad de 94 a 100% y especificidad de 90 a 95%. El CAM se correlacionó significativamente con el Mini Examen del

**Cuadro 4.** Fórmula del modelo PREDiction of DELIRium in ICu patients (PRE-DELIRIC)

El riesgo de delirio se calculará con la fórmula riesgo de delirio=1/(1+ exp- [-6.31])

- +0.04×edad
- +0.06×APACHE II
- 0 no coma
- +0.55 coma inducido por fármacos
- +2.70 otros tipos de coma
- +2.82 coma de origen combinado
- 0 enfermos quirúrgicos
- +0.31 enfermos médicos
- +1.13 enfermos traumatizados
- +1.38 enfermos con traumatismo craneoencefálico
- +1.05 infección
- +0.29 acidosis metabólica (pH<7.35 con HCO<sub>3</sub> <24 mmol/L)
- 0 no administración de morfina
- +0.41 para dosis de morfina 0.01 a 0.71 mg/24 h
- +0.13 para dosis de morfina 0.72 a 18.6 mg/24 h
- +0.51 para dosis de morfina >18.6/24h
- +1.39 por consumo de sedantes
- +0.03×urea plasmática (mmol/L)
- +0.40 ingreso urgente

Adaptado de la referencia 13.

Esta herramienta puede aplicarse en menos de cinco minutos. Se correlaciona estrechamente con los criterios del DSM-IV para el delirio. Hay una tasa de falsos positivos de 10% y el instrumento no se ha probado ampliamente como una herramienta de cabecera para los evaluadores de enfermería. La herramienta identifica la presencia o ausencia de delirio, pero no evalúa la gravedad de la condición, por lo que es menos útil para detectar la mejoría clínica o deterioro.<sup>16</sup>

### Tratamiento

El primer paso en el tratamiento del delirio en el paciente grave es el diagnóstico temprano. Una vez detectado, deberán tratarse los factores de riesgo. Las estrategias no farmacológicas incluyen reorientación, estimulación cognitiva varias veces al día, adecuación de la relación sueño-vigilia, movilización temprana, retiro temprano de catéteres, estimulación visual y auditiva, manejo adecuado del dolor y minimización del ruido y la luz artificial. Con estas intervenciones se reduce la incidencia del delirio incluso en 40%.<sup>10</sup>

Estado Mental, la Escala Analógica Visual para la confusión y la prueba de retención de dígitos.<sup>15</sup>

En la actualidad no existe tratamiento farmacológico aprobado por la Dirección de Alimentos y

**Cuadro 5.** Escala de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Puntos	Denominación	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, con peligro inmediato para el personal
+3	Muy agitado	Agresivo, intenta retirarse tubos o catéteres
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito; lucha con el ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (>10 seg) (apertura de ojos y seguimiento de la mirada) a la llamada
-2	Sedación leve	Despierta brevemente (<10 seg) a la llamada con seguimiento de la mirada
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la llamada, pero seguimiento con la mirada
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la llamada, pero movimientos o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta al estímulo o a la voz

Adaptado de la referencia 38.



**Cuadro 6.** Escala CAM (*Confusion Assessment Method*)

1. Inicio agudo y curso fluctuante
  - ¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente?
  - ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alterando periodos normales con estado de confusión de severidad variable?
2. Desatención
  - ¿El paciente tiene dificultades para fijar la atención? (por ejemplo, se distrae fácilmente, es difícil mantener una conversación; las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa, contesta una por otra o tiene dificultad para saber de qué estaba hablando)
3. Pensamiento desorganizado
  - ¿El paciente tiene un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de manera impredecible?
4. Alteración del nivel de conciencia
  - ¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) muestra el paciente?
    - Alerta (normal)
    - Vigilante (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)
    - Letárgico (inhibido, somnoliento)
    - Estuporoso (es difícil despertar)

Para el diagnóstico de delirio se necesitan los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento del delirio. No se dispone de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo que hayan establecido la eficacia o seguridad de cualquier agente antipsicótico en el tratamiento del delirio en pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

Las guías de la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) recomiendan el haloperidol como medicamento de elección, recomendación basada en estudios no aleatorizados, series de casos y reportes anecdóticos.<sup>17</sup>

El haloperidol es una butirofenona con efecto antimicótico. No suprime el reflejo respiratorio y actúa como antagonista dopaminérgico bloqueando al receptor D<sub>2</sub>, lo que favorece el

control de patrones no estructurados de pensamiento, alucinaciones, además de tener un efecto sedante. Ni el haloperidol u otros agentes similares (droperidol, clopromacina) se han estudiado extensamente en pacientes graves. En pacientes en la unidad de cuidados intensivos se recomienda iniciar con dosis bajas por vía intravenosa de haloperidol, 2.5 a 5 mg en intervalos de 20 a 30 minutos hasta lograr el control de los síntomas. En algunos pacientes se llegan a requerir dosis elevadas en infusión continua de 5 hasta 25 mg/hora. Se recomienda vigilancia estrecha del intervalo QT, pues su prolongación por efecto del haloperidol puede inducir arritmias ventriculares del tipo de la taquicardia ventricular helicoidal, además de los otros efectos adversos que incluyen hipotensión, distonías agudas, efectos extrapiramidales, espasmos laríngeos, hipertermia maligna, efectos anticolinérgicos y desregulación del metabolismo de la glucosa y lípidos.<sup>18</sup>

En pacientes ancianos las guías mexicanas del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) recomiendan el haloperidol como fármaco de primera elección a dosis de 0.5-1 mg vía oral cada 12 horas, 0.5-1 mg vía intravenosa o intramuscular y reevaluar en 30 a 90 minutos, repetir dosis si es necesario. Otros fármacos prescritos son risperidona 0.25-1 mg vía oral cada 12 horas, quetiapina 25-50 mg vía oral cada 12 horas, planzapina 2.5-5 mg vía oral, intravenosa o intramuscular cada 24 horas.<sup>19</sup>

Lonergan y su grupo<sup>20</sup> compararon el haloperidol vs risperidona, olanzapina y quetiapina en el tratamiento del delirio. Los resultados no demostraron diferencia significativa en el efecto global de los antipsicóticos atípicos en el control del delirio en comparación con el haloperidol (OR 0.63 [IC95%: 0.29 a 1.38]). En relación con los efectos adversos el haloperidol a dosis bajas no tuvo incidencia de eventos adversos mayor que los antipsicóticos atípicos. El haloperidol a

dosis altas (>4.5 mg/día) se asoció con mayor incidencia de efectos extrapiramidales en comparación con la olanzapina.

Reade y colaboradores<sup>21</sup> evaluaron la administración de dexmedetomidina vs haloperidol en 20 enfermos con fracaso de “destete” por agitación. Los pacientes asignados al grupo de dexmedetomidina se extubaron más rápidamente que los del grupo de haloperidol. La dexmedetomidina disminuyó de manera significativa la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

No existen datos sólidos acerca de la administración de haloperidol en pacientes no ingresados en la unidad de cuidados intensivos; carecemos de ensayos prospectivos que hayan comprobado la seguridad y eficacia del haloperidol para el tratamiento y profilaxis del delirio en los pacientes, por lo que se requieren más investigaciones para determinar la seguridad y eficacia de la administración de antipsicóticos en general, incluido el haloperidol, para tratar y prevenir el delirio.<sup>9,22-29</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo para determinar la eficacia terapéutica del haloperidol vs placebo en la prevención del delirio en individuos con alto riesgo de padecerlo. Se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se calculó la escala PREDELIRIC a su ingreso, incluyendo en el estudio a los pacientes con riesgo alto de delirio (PREDELIRIC >50%). Los pacientes se dividieron en dos grupos, en el grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirio más la administración de haloperidol 1 mg/8 h IV, excepto los pacientes mayores de 80 años de edad, con peso menor de 50 kg, Cr mayor de 150 mmol/L, bilirrubina sérica mayor de 50 mmol/L a quienes se administró 0.5 mg/8 h IV.

El grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirio más placebo. La profilaxis con haloperidol se inició en el momento del ingreso del paciente al servicio, sin exceder las 24 horas de su ingreso a Medicina Interna. Se aplicó la escala CAM diariamente hasta el egreso del paciente con el fin de detectar a los pacientes que padecieran delirio. Al momento de padecer delirio se clasificó el tipo de delirio de acuerdo con la escala RASS (hipoactivo, hiperactivo o mixto) El estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y previa aprobación por el Comité de Ética de la unidad.

## RESULTADOS

Se estudiaron 84 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco (**Cuadro 7**), distribuidos en dos grupos, cada uno con 42 pacientes.

Encontramos que 35 pacientes (42%) padecieron delirio, el delirio mixto fue el tipo más común de manifestación en 22 pacientes (63%). Los pacientes que recibieron haloperidol no padecieron eventos adversos. En cuanto a la mortalidad, 12 pacientes fallecieron (14%), aunque por causas diferentes al delirio.

De los 35 pacientes que padecieron delirio, 13 (37%) eran hombres, con relación mujer:hombre de 1.7:1.

Al hacer el análisis bivariado (**Cuadro 8**) encontramos que padecieron delirio 19 pacientes del grupo que recibió haloperidol profiláctico y 16 de los que recibieron placebo, con intervalos imprecisos, esta asociación no fue estadísticamente significativa (54 vs 46%,  $p=0.51$ ).

Al comparar las variables cuantitativas de los grupos haloperidol y placebo obtuvimos la media en el inicio del delirio que fue de 6.3 y 6.8



Cuadro 7. Características de los pacientes

Variable	Frecuencia (%)
<b>Género</b>	
Masculino	33 (39)
Femenino	51 (61)
<b>Diagnóstico al ingreso</b>	
Infeccioso	58 (69)
No infeccioso	26 (31)
<b>Comorbilidades</b>	
Sí	83 (99)
No	1 (1)
<b>Delirio (CAM)</b>	
Sí	35 (42)
No	49 (58)
<b>Tipo de delirio</b>	
Hipoactivo	7 (20)
Hiperactivo	6 (17)
Mixto	22 (63)

Cuadro 8. Análisis bivariado de asociación de delirio

Haloperidol	Delirio		RMP	IC 95%	p
	Sí, núm. (%)	No, núm. (%)			
Sí	19 (54)	23 (47)	1		
No	16 (46)	26 (53)	1.34	0.56 - 3.2	0.51

 $\chi^2$ 

RMP: razón de momios de prevalencia.

días. respectivamente. La distribución de ambos grupos fue similar ( $p=0.98$ ). En cuanto a los días estancias, en el grupo de haloperidol la mediana fue de 9.5 días y en los pacientes con placebo fue de 12 días, con distribución homogénea en ambos sexos ( $p=0.56$ ). En cuanto a la duración del delirio encontramos que en los que recibieron haloperidol la media fue de 3 días y en los pacientes que recibieron placebo la media fue de 3.5 días, con distribución similar ( $p=0.32$ ).

### Cuadro 9

## DISCUSIÓN

El delirio constituye un problema de salud pública importante y un predictor independiente de resultados clínicos negativos con incremento de la mortalidad, la estancia hospitalaria, el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo. La evidencia disponible no apoya la administración de medicamentos para prevenir el delirio en el paciente con afección aguda.

Los agentes antipsicóticos, administrados como profilaxis y en dosis bajas se han estudiado y asociado con inconsistente disminución en la incidencia, la gravedad y la duración del delirio.<sup>30-34</sup> El haloperidol se recomienda como fármaco para el tratamiento del delirio; sin embargo, su papel en la profilaxis no está bien establecido.

En un estudio de cohorte,<sup>5</sup> se encontró que en 1,000 pacientes con ventilación mecánica de más de 48 horas de duración, el haloperidol se asoció con reducción en la mortalidad hospitalaria en comparación con los que no recibieron este medicamento, el efecto protector del haloperidol se mantuvo después de controlar otros importantes factores de pronóstico, como edad, comorbilidades, puntuación de gravedad, disfunción de órganos y el diagnóstico de ingreso.

Tres metanálisis reportaron datos inconsistentes, Teslyar y su grupo<sup>35</sup> encontraron en cinco estudios reducción de 50% en el riesgo relativo de delirio entre los que recibieron la medicación antipsicótica en comparación con el placebo en pacientes de edad avanzada en el periodo posoperatorio. Gilmore y colaboradores<sup>36</sup> encontraron que el tratamiento antipsicótico profiláctico en pacientes quirúrgicos disminuye ligeramente la incidencia de delirio, pero no la duración de la estancia hospitalaria, la duración del delirio o su gravedad. En 2016 Neufeld y colaboradores<sup>37</sup> realizaron un metanálisis que

**Cuadro 9.** Características de pacientes con riesgo alto de delirio según el grupo de estudio

Variable	Con haloperidol					Sin haloperidol					P
	Núm.	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	Núm.	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	
Tiempo de inicio del delirio	19	6.3	5	3.7	7	16	6.8	7	3.9	12	‡ 0.98
Días de hospitalización	42	10.6	9.5	4.9	8	42	11.9	12	4.5	7	∞ 0.56
Duración del delirio	19	3	3	0.9	2	16	3.5	3	0.89	1	∞ 0.32

RIC: rango intercuartil.

incluyó 19 estudios, siete de ellos comparan los antipsicóticos vs placebo o ningún tratamiento para la prevención del delirio después de una cirugía; la administración de antipsicóticos no tuvo efecto significativo en la incidencia de delirio, no se asoció con el cambio en la duración, la gravedad, o reducción de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, con alta heterogeneidad entre los estudios.

Nuestro estudio intentó demostrar si el haloperidol podría jugar un papel profiláctico en el delirio y debido a los resultados variables en la bibliografía, decidimos seleccionar a los pacientes con varios factores de riesgo y, por tanto, riesgo alto de padecerlo, aplicando para tal fin una escala de predicción (PREDELIRIC), e incluimos en el estudio a los pacientes con riesgo mayor de 50%. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento profiláctico con haloperidol en pacientes con riesgo alto de delirio no ofrece diferencias significativas en comparación con placebo en disminuir la incidencia de delirio; en los pacientes que padecieron delirio la administración de haloperidol no demostró reducción de la duración del delirio, del inicio de los síntomas, de los días de hospitalización, ni tuvo efecto en la mortalidad.

Estudios previos de estas características se han publicado poco, Boogard y su grupo<sup>30</sup> encontraron que el tratamiento profiláctico

con haloperidol a dosis bajas en pacientes críticamente enfermos con riesgo alto de delirio probablemente tiene efectos benéficos. Aunque el beneficio potencial puede verse en poblaciones con riesgo alto de delirio y críticamente enfermos, debido al modesto efecto protector de los antipsicóticos y sus posibles reacciones adversas, no hay pruebas suficientes para apoyar su administración universal como un agente preventivo. Consideramos que se debe investigar si algún otro tipo de población podría beneficiarse con la administración de haloperidol, por ejemplo, si los pacientes quirúrgicos se benefician más que los pacientes médicos, debido al mayor riesgo de delirio en estos pacientes o las diferencias en el mecanismo subyacente de delirio.

Este estudio reportó características demográficas similares a las reportadas en la bibliografía, mayor riesgo a mayor edad, más frecuente en pacientes con múltiples comorbilidades, la principal causa desencadenante fue el proceso infeccioso y el tipo de delirio más frecuente es el mixto. Se utilizó el modelo de predicción de delirio (PREDELIRIC) con un valor predictivo alto a pesar de ser un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirio en pacientes críticos.

Este estudio tiene varias limitaciones, ser unicéntrico, el tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal. Los resultados de nuestro



estudio deben confirmarse en un estudio con un diseño óptimo, en éste no demostramos la confiabilidad entre calificadores de las pruebas de detección CAM por nuestras enfermeras, algunas variables que podrían alterar los resultados y no se tomaron en cuenta, como el uso de sondas y catéteres, polifarmacia, el estado cognitivo y funcional previo de los pacientes, red de apoyo de los familiares y el estado nutricional.

Deben realizarse estudios que destaquen si cuanto mayor es el riesgo predicho, la profilaxis es más eficaz con el haloperidol, si se benefician más los pacientes quirúrgicos y, debido a los pocos efectos secundarios del haloperidol a dosis baja, consideren el efecto de una dosis profiláctica más alta.

## CONCLUSIONES

La administración de haloperidol para la prevención del delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo no demostró diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirio en este estudio. No se demostró diferencia en la reducción de la duración del delirio en comparación con el placebo. No se demostró reducción del inicio de los síntomas de delirio ni en los días de estancia hospitalaria y no tuvo efecto en la mortalidad.

Consideramos que se requieren estudios multicéntricos que incluyan mayor cantidad de pacientes con los criterios usados en este estudio, así como la comparación cabeza a cabeza con otros agentes antipsicóticos. Por lo que, por el momento, con los resultados que se obtuvieron en este estudio, no es posible recomendar la administración del haloperidol en la profilaxis de delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo.

## PERSPECTIVAS

Se diseñarán nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente metacéntrico, para determinar la seguridad y eficacia de la administración de antipsicóticos en general, incluido el haloperidol, para tratar y prevenir el delirio en diversos tipos de población con riesgo alto de padecer delirio.

## REFERENCIAS

1. Cruz-Santana JA, Carrillo-Esper R. Delirium y disfunción cognitiva en el enfermo neurológico grave. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2015;38(Suplemento 3).
2. APA. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Text Revision ed. American Psychiatric Association, Washington, DC: 2000.
3. APA. DSM-V-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Text Revision ed. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2013.
4. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, et al. Classification of neurocognitive disorders in DSMz-5: A work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 March;19(3):205-21.
5. Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2015;31:589-603.
6. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:75-85.
7. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-84.
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Wesley E, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41.
9. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, et al. Multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340(9):669-76.
10. Celis-Rodríguez E, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2013.
11. Martínez-Relg M, Alfonso-Silguero S, Juncos-Martínez G. Síndrome confusional agudo. *Manual de residentes de Geriátría*. Planta 28037 Madrid, 2011.
12. Lawlor PG, Bush SH. Delirium diagnosis, screening and management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(3):286-295.
13. Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PREDELIRIC (Prediction of Delirium in ICU Patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012;344:e420.



14. Sandeep Grover, Natasha Kate. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatr* 2012;2(4):58-70.
15. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
16. Wei LA, Fearing MA, Sternberg E, Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): A systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:823-830.
17. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR. Delirio en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21(1):38-44.
18. Rodríguez Soto Y. Delirium postoperatorio: implicación clínica y manejo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2013;LXX(605):19-23.
19. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado. México: Secretaría de Salud, 2011.
20. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD005594.
21. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubed patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
22. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, Weissfeld LA, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005;33:226-229.
23. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:253-262.
24. Cheung D, Wolfe B, Wald H, et al. Unsafe use of intravenous haloperidol: evaluation of recommendation-concordant care in hospitalized elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:160-161.
25. Bush SH, Kanji S, Pereira JJ, Davis D, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage* 2013.
26. Skrobik Y. Can critical-care delirium be treated pharmacologically. *Lancet* 2013.
27. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:657-667.
28. Hyung-Jun Y, Kyoung-Min P, Won-Jung C, Soo-Hee C, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013;13:240.
29. Page VJ, Ely EW, Gates S, Bei Zhao X, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:515-23.
30. Boogaard M, Schoonhoven L, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013;17:R9.
31. Boogaard M, Schoonhoven L, Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013;17:R9.
32. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. Springer Japan 2014.
33. Gosch M, Nicholas JA. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47:105-109.
34. van den Boogaard M, Slooter AJ, Brüggemann RJ, et al. Prevention of ICU delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:400.
35. Teslyar P, Stock VM, Wilk C, Camsari U, et al. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of postoperative delirium in elderly patients: A meta-analysis. *Psychosomatics* 2013;54:124-131.
36. Gilmore M, Wolfe DJ. General antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence—but no duration—in high-incidence samples: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:370-375.
37. Neufeld KJ, Jirong Y, Robinson T, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *JAGS* 2016;64:705-714.
38. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) *JAMA* 2003;289:2983-2991.



## Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central

Hernández-Castañeda B<sup>1</sup>, Peña-Pérez CA<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la colocación del catéter venoso central es una parte esencial en el tratamiento de los pacientes en muchos escenarios clínicos. El ultrasonido en tiempo real se ha convertido en una herramienta invaluable debido a su seguridad, disponibilidad y proporciona información detallada en relación con la anatomía de los órganos internos, en la colocación de catéteres venosos centrales favorece las tasas de éxito y disminuye el número de complicaciones.

**OBJETIVO:** determinar si la colocación de catéter venoso central guiado por ultrasonido en tiempo real disminuye el número de complicaciones en comparación con la técnica por referencias anatómicas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, ambispectivo, longitudinal en el que se seleccionaron adultos mayores de 18 años de edad que requirieron un catéter venoso central durante su hospitalización en el Hospital General Naval de Alta Especialidad (HOSGENAES) guiado por ultrasonido en tiempo real y por referencias anatómicas de enero de 2014 a febrero de 2016. Los datos se recabaron de los expedientes clínicos siempre y cuando estuvieran completos. Las variables observadas fueron el tipo de complicaciones, tipo de catéter, sitio de inserción, operador experto, servicio que instaló los catéteres venosos centrales, si fue de primera vez o subsecuente, número de intentos, accesos exitosos y los diagnósticos de ingreso, edad, género e índice de masa corporal.

**RESULTADOS:** se incluyeron 464 pacientes de los que 351 (76%) fueron guiados por referencias anatómicas y en 113 (24%) por ultrasonido en tiempo real. Se reportaron 211 complicaciones, 84% en el grupo de referencias anatómicas y 16% en el grupo de ultrasonido en tiempo real con razón de momios (OR) de 2.36. La complicación más frecuente fue la de tipo mecánica, principalmente la mala colocación, en el grupo de referencias anatómicas representó 51% *versus* 12% en el grupo de ultrasonido en tiempo real con OR de 9.5. El 100% de los catéteres venosos centrales guiados por ultrasonido en tiempo real fueron exitosos vs 87% de los guiados por referencias anatómicas.

**CONCLUSIONES:** el ultrasonido en tiempo real mejora las tasas de éxito, reduce el número de intentos y disminuye las complicaciones asociadas con la inserción de un catéter venoso central.

**PALABRAS CLAVE:** catéter venoso central, vena yugular interna, vena subclavia, ultrasonido en tiempo real.

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

<sup>2</sup> Medicina Interna, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Universidad Naval, Ciudad de México.

**Recibido:** 7 de noviembre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Tte. Frag. SSN. MC.N. Betzabe Hernández Castañeda  
betza\_hc14@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Hernández-Castañeda B, Peña-Pérez CA. Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):323-334.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):323-334.

## Effect of ultrasound in real time in the insertion of central venous catheter.

Hernández-Castañeda B<sup>1</sup>, Peña-Pérez CA<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** The placement of central venous catheter (CVC) is an essential part in the management of patients in many clinical scenarios. Ultrasonography in real time (USRT) has become an invaluable tool because of its safety and availability and provides detailed information regarding the anatomy of the internal organs, in the placement of central venous catheters (CVCs) encouraging success rates and decreasing the number of complications.

**OBJECTIVE:** To determine whether the placement of central venous catheter guided by real-time ultrasound decreases the number of complications compared with the technique for anatomical references.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, retrospective and prospective, longitudinal study was done selecting adults over 18 years old who required a CVC during their hospitalization at the Naval General Hospital of High Specialty (HOSGENAES), Mexico City, led by USRT and anatomical references from January 2014 to February 2016. Data were gathered from the files provided they were complete. The variables observed were the kind of complications, type of catheter insertion site, skilled operator, service that installed the CVCs, if it was first or subsequent, number of attempts, successful access and admission diagnoses, age, gender and body mass index (BMI).

**RESULTS:** Four hundred sixty-four patients were included, of which 351 (76%) were guided by anatomical and 113 (24%) by USTR references. A total of 211 complications occurred; 84% in the group of anatomical references and 16% were reported in the group USTR with OR of 2.36. The most common complication was mainly mechanical type misplacement accounting for 51% in the group of anatomical references *versus* 12% in the USRT with OR of 9.5375. The 100% of CVCs guided by USTR were successful vs 87% guided by anatomical references.

**CONCLUSIONS:** Ultrasonography in real time improves success rates, reduces the number of attempts and reduces complications associated with the insertion of a central venous catheter.

**KEYWORDS:** central venous catheter; internal jugular vein; subclavian vein; ultrasound in real time

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

<sup>2</sup> Medicina Interna, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Universidad Naval, Ciudad de México.

### Correspondence

Tte. Frag. SSN. MC.N. Betzabe Hernández Castañeda  
betza\_hc14@hotmail.com



## ANTECEDENTES

La cateterización venosa central es un procedimiento realizado comúnmente en la práctica médica y se ha convertido en parte esencial en el tratamiento de los pacientes en muchos escenarios clínicos.<sup>1,2</sup>

El acceso venoso central es fundamental para la medición de variables hemodinámicas, como la saturación venosa central de oxígeno, colocación de catéteres en la arteria pulmonar, marcapasos transvenosos, hemodiálisis de urgencia, nutrición parenteral total o mixta, administración de quimioterapia en pacientes con enfermedades oncológicas y administración de fármacos como inotrópicos o vasopresores.<sup>3,4</sup>

En Estados Unidos se estima que se colocan más de cinco millones de catéteres venosos centrales cada año.<sup>5</sup> En México no contamos con datos estadísticos fidedignos acerca del número de complicaciones asociadas con estos dispositivos vasculares.

Desafortunadamente, el uso de catéteres venosos centrales se asocia con eventos adversos que son perjudiciales para los pacientes y costosos.<sup>6,7</sup> De 5 a 26% de los pacientes a quienes se les colocan catéteres venosos centrales tienen complicaciones que puede ser mecánicas, infecciosas y trombóticas.<sup>8-10</sup> La frecuencia de complicaciones mecánicas, como la punción arterial inadvertida, formación de hematoma, neumotórax, hemotórax, fistula arterio-venosa, lesión nerviosa y lesión del conducto torácico ocurren en 5 a 19% y permanecen como causa significativa de morbilidad y mortalidad y hospitalización prolongada,<sup>11</sup> la infección relacionada con el catéter ocurre en 5 a 26%,<sup>8,12,13</sup> y las complicaciones trombóticas en 2 a 26%, que varían de acuerdo con el sitio de inserción. Existe hasta seis veces mayor riesgo de complicaciones

después de más de tres intentos realizados por la misma persona.<sup>8,14</sup>

Además de las complicaciones, varios aspectos en la calidad de atención del paciente se asocian con problemas en la inserción de catéteres venosos centrales, como los que requieren múltiples punciones para su colocación pueden generar ansiedad considerable al paciente y dolor al realizar el procedimiento, así como mayor riesgo de procesos infecciosos.<sup>15,16</sup> Sin embargo, reducir el tiempo en la colocación de este dispositivo implica supervivencia en el paciente a tratar.<sup>17,18</sup>

Existen factores que pueden incrementar la dificultad de la inserción de un catéter, como el antecedente de intentos de cateterización fallidos, la necesidad de cateterización en el sitio de una cirugía previa, cicatrización local, obesidad mórbida, variantes anatómicas, pacientes que reciben ventilación mecánica o durante una urgencia, falta de experiencia del personal médico y comorbilidades como coagulopatía o enfisema.<sup>2,19,20</sup>

Tradicionalmente, la colocación de un catéter venoso central se efectúa mediante una inserción percutánea (realizada a ciegas) que se basa en las referencias anatómicas de estructuras palpables o visibles en relación con la vena deseada. Las complicaciones en la inserción de catéteres venosos centrales asociadas con esta técnica alcanzan incluso 5 a 19%, probablemente debido a que la técnica guiada por referencias anatómicas no se correlaciona exactamente con la localización del vaso.<sup>21,22</sup>

En la actualidad el ultrasonido en tiempo real revolucionó la inserción de catéteres venosos centrales proporcionando al operador la visualización de la vena deseada y las estructuras anatómicas circundantes antes y durante la inserción de la aguja,<sup>23</sup> orienta en la colocación de la guía y el catéter mejorando las tasas de éxito y reduciendo el número de complicaciones.<sup>24-26</sup>

Existen diversos estudios controlados con distribución al azar que señalan las ventajas clínicas de la guía por ultrasonido en tiempo real;<sup>1,26,27</sup> sin embargo, no tienen aceptación universal en la práctica clínica para la instalación de catéteres venosos centrales. En México algunas encuestas revelan que sólo 15 a 39% la utilizan a pesar de las recomendaciones actuales; se identifican tres problemas fundamentales, que son la falta de disponibilidad de los equipos de ultrasonido en tiempo real, falta de adiestramiento de los médicos y la percepción de que es innecesario.<sup>28</sup>

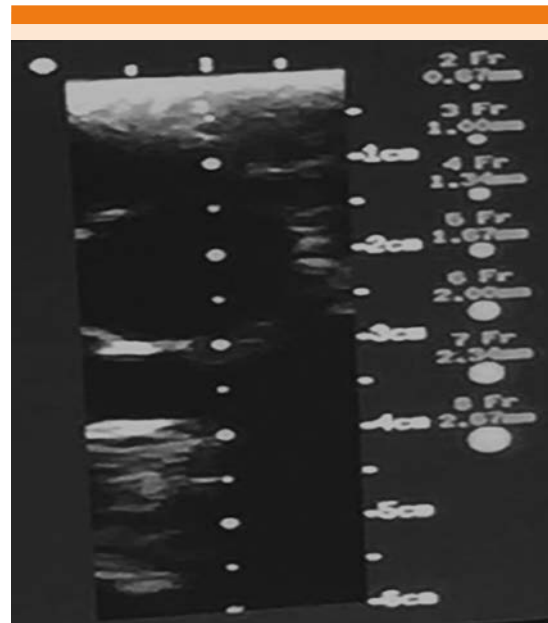
El objetivo general de este estudio fue determinar si la colocación de catéter venoso central guiado por ultrasonido en tiempo real disminuye las complicaciones comparado con la técnica por referencias anatómicas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal. Se seleccionaron adultos mayores de 18 años de edad que requirieron un catéter venoso central en la vena yugular interna y en la vena subclavia como parte de su tratamiento durante su hospitalización en el Hospital General Naval de Alta Especialidad (HOSGENAES) guiado por ultrasonido en tiempo real y por referencias anatómicas de enero 2014 a febrero de 2016 (**Figuras 1 y 2**).

Los datos se recabaron de los expedientes clínicos siempre y cuando estuvieran completos como parte de los criterios de inclusión. Se hizo una carta de confidencialidad de los datos de los expedientes clínicos. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Naval de la Ciudad de México.

Las variables que observamos fueron el tipo de complicaciones, tipo de catéter, sitio de inserción, operador experto, servicio que instaló los



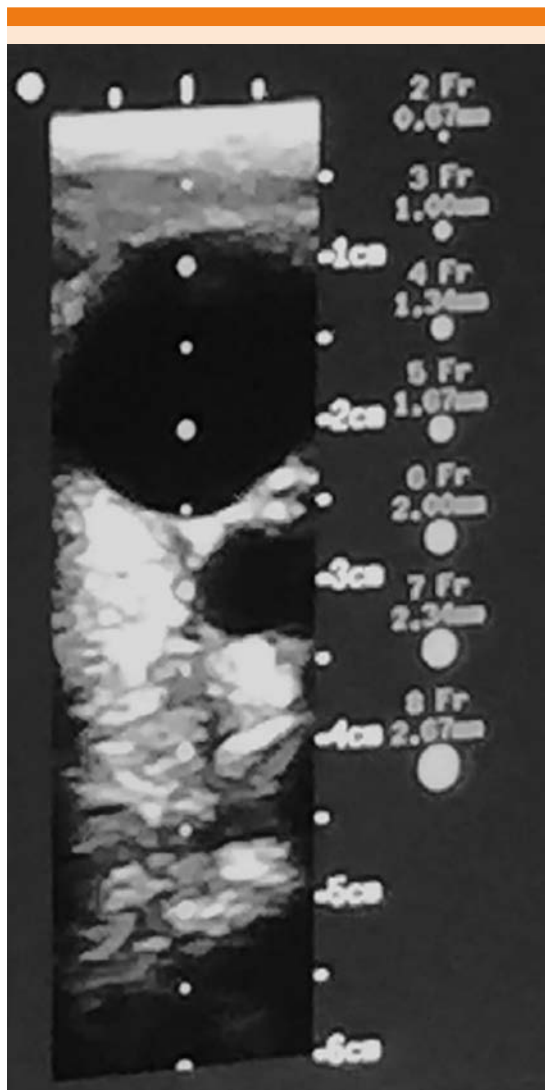
**Figura 1.** Ultrasonido en tiempo real: permite observar el avance de la aguja durante la colocación de un catéter venoso central.

catéteres venosos centrales, si fue de primera vez o subsecuente, número de intentos, accesos exitosos y los diagnósticos de ingreso, edad, género e índice de masa corporal.

La colocación del catéter venoso central la realizaron médicos residentes y adscritos. Se definió como operador experto el que realizó más de 25 cateterizaciones exitosas en un año, y definimos acceso exitoso el que se logró en las tres primeras punciones (**Figura 3**).

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS23, en el que se realizó estadística descriptiva por variables de los pacientes utilizando medias, desviación estándar, frecuencias y porcentaje; se consideró significativo un valor p igual o menor de 0.05. Se



**Figura 2.** Visualización de la vena yugular derecha (arriba) y la arteria carótida (abajo). Observe que la arteria carótida es circular, mientras que la vena yugular interna aparece ligeramente aplanada.

realizó prueba t de Student para comparación de medias; para análisis bivariado de variables cuantitativas se utilizó  $\chi^2$  (o prueba exacta de Fisher, según el caso) y se analizó la razón de momios de éstas.



**Figura 3.** Inserción de un catéter venoso central en la vena yugular derecha bajo guía con ultrasonido en tiempo real. La imagen muestra la posición del transductor del ultrasonido en tiempo real y la aguja respecto a la clavícula y el músculo esternocleidomastoideo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 464 pacientes de los que 113 (24%) fueron guiados por ultrasonido en tiempo real y 351 (76%) por referencias anatómicas. En el grupo guiado por ultrasonido en tiempo real las mujeres representaron 43% y en el grupo guiado por referencias anatómicas representaron 51% (**Cuadro 1**).

Se documentaron 211 complicaciones de las que 84% ocurrieron en el grupo de referencias anatómicas y 16% en el grupo de ultrasonido en tiempo real, lo que representa razón de momios

**Cuadro 1.** Características de la población

	Ultrasonido en tiempo real, n=113 (%)	Anatómico, n=351 (%)	p
Género			0.175
Mujer	49 (43)	180 (51)	
Hombre	64 (57)	171 (49)	
Edad	57.84±17.25	59.67±17.19	0.327
Índice de masa corporal	26.24±4.46	26.53±5.62	0.623

(OR) de 2.36 (IC95% 1.5023-3.7188) de sufrir complicaciones. La colocación del catéter de triple lumen mostró OR de 2.24 (IC95% 1.28-3.91) y el catéter Mahurkar, OR de 3.89 (IC95% 1.30-11.65) de sufrir complicaciones cuando el catéter se colocó por referencias anatómicas. Asimismo, la colocación en la vena yugular derecha tuvo OR de 2.91 (IC95% 1.42-5.95) y en la subclavia izquierda OR de 5.34 (IC95% 1.07-26.54). El riesgo fue de 2.2429 (IC95% 1.31-3.82) de sufrir complicaciones si un inexperto lo colocaba por referencias anatómicas, mientras que en el experto no hubo diferencia entre la colocación por ultrasonido en tiempo real y por referencias anatómicas. En cuanto al servicio que colocó el catéter, Anestesiología mostró OR de 12.30 (IC95% 1.54-98.27) y el servicio de Urgencias OR 3.46 (IC95% 1.18-10.10) de complicaciones por colocación mediante referencias anatómicas. Los pacientes en los que se colocó por primera vez tuvieron OR de 3.04 (IC95% 1.76-5.25) de cursar con complicaciones cuando se colocó por referencias anatómicas, mientras que en los subsecuentes no se encontraron diferencias significativas (**Cuadro 2**).

El 100% de los catéteres guiados por ultrasonido fueron exitosos vs 87% de los guiados por referencias anatómicas, con diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). Cuando se hicieron más de tres intentos mediante referencias anatómicas hubo la probabilidad de que el riesgo aumentara 197.72 veces (**Cuadro 3**).

Existió el mismo riesgo de complicaciones por ultrasonido en tiempo real o referencias anatómicas ya sea al primer, segundo o tercer intento.

Las complicaciones más frecuentes en ambos grupos fueron las mecánicas, 59% en el grupo de ultrasonido en tiempo real y 86% en el de referencias anatómicas. La colocación por referencias anatómicas tuvo OR de 9.53 (IC95% 3.42-26.61) de resultar en una mala colocación, mientras que para infección tuvo OR de 1.35 (IC95% 1.71-11.83). **Cuadro 4**

En cuanto a los diagnósticos de los pacientes, aquéllos con afección quirúrgica a los que se les colocó el catéter por referencias anatómicas tuvieron OR de 4.26 (IC95% 1.19-15.25) de sufrir complicaciones y los de síndrome urémico tuvieron OR de 13.57 (IC95% 2.99-61.58)

#### Cuadro 5

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio obtuvimos 211 complicaciones con mayor porcentaje en el grupo de referencias anatómicas: 84 versus 16% en el grupo de ultrasonido en tiempo real; mayor a lo reportado en la bibliografía, 15% de complicaciones en 289 pacientes,<sup>28</sup> en otros estudios reportan 11%, con mayor porcentaje en el grupo de referencias anatómicas,<sup>25</sup> que es un porcentaje mayor de prevalencia y esto puede explicarse debido a que en nuestro estudio el número de muestra obtenida fue menor, por porcentajes no encontramos ninguna diferencia; sin embargo, las muestras de los estudios son diferentes, aun así las complicaciones son mayores con la técnica de referencias anatómicas que con el ultrasonido en tiempo real.

El escenario clínico en el que se instalaron los catéteres venosos centrales también es diferente porque se incluyeron pacientes críticamente graves del área de urgencias y pacientes no

**Cuadro 2.** Razón de momios (OR) de complicaciones por variables de la población

	Anatómica, n=177 (%) <sup>tv</sup>	Ultrasonido en tiempo real, n=34 (%)	OR (IC95%)	p
Complicaciones	177	34	2.3636 (1.5023-3.7188)	<0.001
<b>Género</b>				
Mujer	92 (52)	16 (47)	2.1563 (1.1092-4.1919)	0.0235
Hombre	85 (48)	18 (53)	2.5258 (1.3561-4.7044)	0.0035
<b>Tipo de catéter</b>				
Catéter venoso central de doble lumen	42 (54)	4 (36)	2.0417 (0.5527-7.5416)	0.2843
Catéter venoso central de triple lumen	113 (47)	22 (29)	2.2421 (1.2860-3.9088)	0.0044
Mahurkar	22 (65)	8 (32)	3.8958 (1.3022-11.6555)	0.015
<b>Vaso</b>				
Yugular derecha	39 (49)	16 (25)	2.9131 (1.4256-5.9528)	0.0034
Yugular izquierda	14 (32)	10 (59)	0.8909 (0.2559-3.1022)	0.856
Subclavia derecha	86 (49)	6 (30)	2.2296 (0.8194-6.0669)	0.1164
Subclavia izquierda	38 (54)	2 (18)	5.3438 (1.0759-26.5405)	0.0404
<b>Servicio que lo colocó*</b>				
Medicina Interna	40 (52)	5 (29)	2.5946 (0.8339-8.0726)	0.0997
Terapia intermedia	18 (62)	5 (56)	1.3091 (0.2881-5.948)	0.7273
Unidad de Cuidados Intensivos	24 (38)	17 (33)	1.2353 (0.5724-2.6661)	0.5903
Anestesiología	32 (45)	1 (6)	12.3077 (1.5414-98.2765)	0.0179
Urgencias	48 (62)	6 (32)	3.4667 (1.1897-10.1017)	0.0227
<b>Colocación de catéter</b>				
Primera vez	148 (48)	20 (23)	3.0417 (1.7606-5.255)	0.0001
Subsecuente	29 (72)	14 (54)	2.2597 (0.8008-6.3768)	0.1235

\* Se excluyen los servicios de Cirugía y Endoscopia porque no colocaron ningún catéter venoso central guiado por ultrasonido en tiempo real.

\*\* Existencia de riesgo sin importar quién coloca el catéter experto-inexperto.

**Cuadro 3.** Razón de momios (OR) de complicaciones en cada grupo por intentos por acceso exitoso o no

	Exitosos		OR (IC95%)	p
	Sí	No		
Ultrasonido en tiempo real	34	0	-	-
Anatómico	131	46	197.72224 (12.1402-3220.2154)	<0.001

graves, situación que no se observó en los estudios comentados, la disponibilidad del equipo y diferentes niveles de adiestramiento y diversas especialidades que no se incluyeron en estudios previos.

Entre las complicaciones, observamos mayor prevalencia en el tipo de complicaciones mecánicas en ambos grupos, 59% en el grupo de



**Cuadro 4.** Razón de momios (OR) de cada complicación por grupo

	Referencias anatómicas, n=177 (%)	Ultrasonido en tiempo real, n=34 (%)	OR (IC95%)	p
Mecánicas	152 (86)	20 (56)	3.5518 (2.0964-6.0175)	<0.0001
Mala colocación	91 (51)	4 (12)	9.5375 (3.4187-26.608)	<0.0001
Punción de arteria	52 (29)	16 (47)	1.0543 (0.5756-1.9314)	0.8639
Hematoma	4 (2)	0	2.9396 (0.157-55.0219)	0.4706
Neumotórax	3 (2)	0	2.2798 (0.1169-44.4728)	0.5867
Hemotórax	2 (1)	0	1.6237 (0.0774-34.0739)	0.7549
Infección	17 (10)	2 (6)	1.3599 (1.714-11.8359)	0.025
Dolor	5 (3)	0	3.6032 (0.1977-65.6723)	0.3868
Hemorragia	3 (2)	0	2.2798 (0.1169-44.4728)	0.5867

**Cuadro 5.** Razón de momios (OR) de complicaciones por diagnóstico por grupo

	Referencias anatómicas, n=177 (%)	Ultrasonido en tiempo real, n=34 (%)	OR (IC95%)	p
Choque				
Cardiogénico	6 (3)	0	21.6667 (0.643-730.0765)	0.08
Hipovolémico	1 (0.6)	1 (3)	1.5 (0.0554-40.6353)	0.80
Séptico	20 (11)	4 (12)	2.8 (0.7965-9.8435)	0.10
Afección quirúrgica	27 (15)	4 (12)	4.2632 (1.1915-15.2529)	0.02
Síndrome urémico	19 (11)	3 (9)	13.5714 (2.9906-61.5874)	0.0007
Evento vascular cerebral	14 (8)	2 (6)	0.4118 (0.0337-5.0291)	0.4871
Sangrado de tubo digestivo alto activo	10 (6)	2 (6)	0.7143 (0.0537-9.4979)	0.7988
Neoplasia	10 (6)	2 (6)	0.7142 (0.1129-4.5183)	0.7207
Enfermedad hematológica	10 (6)	0	3.7059 (0.1332-103.1199)	0.4402
Desequilibrio ácido-base	10 (6)	0	4.2 (0.1496-117.9314)	0.399
Posoperatorio de recambio valvular	7 (4)	2 (6)	2.8 (0.3608-21.728)	0.3247
Fracturas	6 (3)	3 (9)	0.6667 (0.0992-4.4786)	0.67
Cardiopatía isquémica	7 (4)	1 (3)	3.5 (0.3568-34.3325)	0.28
Derrame pleural	5 (3)	1 (3)	1 (0.048-20.8305)	1
Cetoacidosis diabética	4 (2)	1 (3)	2 (0.1251-31.9766)	0.62
Pancreatitis	4 (2)	1 (3)	0.2727 (.0088-8.4597)	0.45
Insuficiencia respiratoria	4 (2)	1 (3)	12 (0.5141-280.1054)	0.12
Lesión renal	5 (3)	0	1.5714 (0.025-98.9631)	0.83
Traumatismo craneoence- fálico	3 (2)	1 (3)	1 (0.0625-15.9883)	1
Afección vascular	2 (1)	1 (3)	21 (0.6391-690.0306)	0.08
Abdomen agudo	3 (2)	0	1.4 (0.0201-97.4353)	0.87



ultrasonido en tiempo real *versus* 86% en el grupo de referencias anatómicas, de las que la más frecuente fue la mala colocación, en este último grupo representó 51%, porcentaje superior a lo reportado por otros estudios (5 a 19% de complicaciones mecánicas),<sup>1</sup> por lo anterior concluimos que el ultrasonido en tiempo real fue superior a la técnica por referencias anatómicas en disminuir el número de complicaciones.

Otra complicación que tuvo significación estadística en nuestro estudio fue de tipo infeccioso asociada con la colocación de los catéteres venosos centrales por referencias anatómicas, que representó 10 vs 6% en el grupo de ultrasonido en tiempo real, con OR de 1.35, muy semejante a lo reportado en la bibliografía que va de 5 a 26%,<sup>7</sup> esto se explica por el mayor número de intentos con la primera técnica y consecuente contaminación del catéter.

En ningún grupo encontramos prevalencia estadísticamente significativa en cuanto a las complicaciones, como punción arterial, hematoma, neumotórax, hemotórax, dolor y hemorragia, muy semejante al estudio publicado por Eisen y su grupo,<sup>8</sup> debido a un porcentaje mayor de complicaciones mecánicas, principalmente la mala colocación de los catéteres venosos centrales.

En cuanto al porcentaje de éxito en la cate-terización, encontramos que en el grupo de ultrasonido en tiempo real el 100% de los catéteres fue exitoso, a diferencia del grupo guiado por referencias anatómicas, en el que 87% fueron exitosos y se observó que el número de punciones percutáneas por intento se asoció significativamente con mayor porcentaje de complicaciones a partir del cuarto intento; estos resultados son congruentes con estudios previos que reportan 94% de éxito en el grupo de ultrasonido en tiempo real *versus* 78.5% en

el grupo guiado por referencias anatómicas.<sup>25</sup> En el estudio realizado por Denys y su grupo obtuvieron un porcentaje de éxito por ultrasonido en tiempo real de 100% *versus* 88% por referencias anatómicas,<sup>26</sup> lo que demuestra su valor invaluable del ultrasonido en tiempo real que favorece mayores tasas de éxito, menos intentos de punción y menos complicaciones.

Encontramos que los factores asociados significativamente con mayor riesgo de complicaciones infecciosas fueron el catéter triple lumen y el catéter Mahurkar cuando el catéter se colocó por referencias anatómicas, esto se explica por la frecuente manipulación de los catéteres multilumen y también por el número de intentos.

El segundo factor asociado fueron la vena yugular derecha y la vena subclavia izquierda que tuvieron mayor porcentaje de complicaciones, estos resultados difieren de estudios previos en los que la vía femoral tiene mayor tasa de complicaciones,<sup>8</sup> lo que se explica porque en nuestro estudio no incluimos la vía femoral, ya que comparado con la bibliografía, la vía femoral tiene mayor riesgo de infecciones y otro factor lo constituye el número de intentos.

El tercer factor asociado fue el servicio que instaló el catéter venoso central; el servicio de Anestesiología colocó catéteres venosos centrales en 32 pacientes por referencias anatómicas y sólo en uno por ultrasonido en tiempo real; el servicio de Urgencias colocó catéteres venosos centrales en 48 pacientes por referencias anatómicas y en 6 pacientes por ultrasonido en tiempo real, con mayor porcentaje de complicaciones en la instalación de los catéteres venosos centrales mediante referencias anatómicas, esto puede explicarse debido a la falta de utilización del ultrasonido en tiempo real probablemente debido a la falta de adiestramiento para la utilización y el conocimiento en el uso del ultrasonido.

El cuarto factor fueron los pacientes de primera vez que representaron mayor porcentaje de complicaciones en el grupo de referencias anatómicas, mientras que en los subsecuentes no se encontraron diferencias significativas, lo que se explica por el estado crítico con el que llegan los pacientes por primera vez; no encontramos este tipo de análisis en otros estudios. A diferencia de otros estudios publicados,<sup>1</sup> donde asocian las características del paciente, como género, edad e índice de masa corporal, en nuestro estudio no encontramos que estos factores incrementen el riesgo de mayor porcentaje de complicaciones.

En cuanto a las enfermedades de ingreso de los pacientes, encontramos que los sujetos con afección quirúrgica (abdomen agudo, colecistitis aguda, apendicitis aguda y síndrome urémico fueron las más frecuentes) tienen mayor riesgo estadísticamente significativo de complicaciones al momento de la colocación del catéter venoso central con razón de momios de afección quirúrgica de 4.2 ( $p=0.02$ ), lo que se debe a que estos pacientes tenían inestabilidad hemodinámica secundaria a choque hipovolémico y séptico, asimismo, tuvieron complicaciones posquirúrgicas y requirieron nutrición parenteral; para síndrome urémico tuvieron razón de momios de 13.5 ( $p=0.0007$ ); la mayoría de estos pacientes eran de primera vez en el área de Urgencias y requirieron terapia sustitutiva de la función renal.

Concluimos que a todo paciente que llegue en estado crítico al servicio de Urgencias se le debe colocar un catéter venoso central guiado por ultrasonido en tiempo real para disminuir el número de complicaciones.

Otro resultado importante que obtuvimos fue mayor riesgo de complicaciones si un operador inexperto coloca un catéter venoso central por referencias anatómicas con razón de momios de 2.2, mientras que un operador experto no mostró diferencia alguna en la colocación por

ambas técnicas; sin embargo, otros estudios han demostrado que la cateterización guiada por ultrasonido en tiempo real es exitosa aun cuando se realiza por operadores inexpertos, con obtención de un acceso más rápido y exitoso en operadores expertos.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró prevalencia alta de complicaciones mecánicas, en especial la mala colocación de los catéteres venosos centrales en el grupo de referencias anatómicas y mostró que la cateterización guiada por ultrasonografía aumentó el porcentaje de éxito y redujo el número de complicaciones asociadas y de intentos, las consecuencias fatales y los costos que generan.

La traslación de la evidencia científica a la práctica clínica respecto a la utilización del ultrasonido para la cateterización venosa central aún se enfrenta a muchos desafíos. Las posibles razones de la infrautilización de la guía del ultrasonido incluyen la falta de experiencia y formación en el uso del ultrasonido, el acceso limitado a los equipos de ultrasonido y la formación previa en la realización del cateterismo venoso central con base en el enfoque tradicional de referencias anatómicas. Estos factores ponen de manifiesto la necesidad de educación médica continua y la insistencia en el uso de la guía de ultrasonido en los programas de residencia médica, que son la mejor manera de superar los obstáculos y llevar a la aceptación universal de esta técnica.

Mejorar la educación y el cumplimiento de la aplicación de la guía ultrasonográfica durante la residencia es decisivo para incrementar el uso de la guía del ultrasonido para la cateterización venosa central en los ambientes hospitalarios no académicos, esto transpolado a nuestro entorno significaría que los médicos residentes capacitados en el Hospital General Naval de Alta Especialidad, al concluir su formación como



residentes y egresar como médicos especialistas, puedan extender esta destreza a más unidades hospitalarias que conforman el Sistema de Sanidad Naval beneficiando a más derechohabientes y optimizando los costos de atención con la simple implementación de esta estrategia.

Un punto más a favor de la implementación de la inserción del catéter venoso central guiado con ultrasonido es la reducción en la tasa de procedimientos fallidos, de las complicaciones y de la necesidad de realizar estudios de imagen complementarios para corroborar la colocación adecuada del catéter y, por ende, la reducción de costos hipotéticos desde el punto de vista de organismos financieros.

Además, este estudio aportó información nueva, como haber incluido a pacientes críticamente enfermos y no graves, demostrando que todo el personal médico que realice estos procedimientos debe tener adiestramiento en el uso del ultrasonido en tiempo real. Independientemente de la experiencia del médico, se demostró que el personal médico que ha realizado mayor número de procedimientos también tuvo complicaciones, por lo que el personal experto e inexperto debe tener un adiestramiento continuo.

## REFERENCIAS

1. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, Patrianakos AP, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care* 2006;10:R162.
2. Agarwal A, Singh DK, Singh AP. Ultrasonography: a novel approach to central venous cannulation. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:213-216.
3. Palepu G, Deven J. Impact of ultrasonography on central venous catheter insertion in intensive care. *Indian J Radiol Imaging* 2009;19:191-198.
4. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided internal jugular access: A proposed standardized approach and implications for training and practice. *Chest* 2007;132:302-309.
5. Martin MJ, Husain FA, Piesman M, Mullenix PS, et al. Is routine ultrasound guidance for central line placement beneficial? A prospective analysis. *Curr Surg* 2004;61:71-74.
6. Noritomi DT, Zigaib R, Ranzani OT, Teich V. Evaluation of cost-effectiveness from the funding body's point of view of ultrasound-guided central venous catheter insertion compared with the conventional technique. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28:62-69.
7. Ouriel K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:2684-2686.
8. Eisen LA. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med* [Internet] 2006;21:40-46.
9. Hernández-Hernández MA, Álvarez-Antoñan C, Pérez-Ceballos MA. Complicaciones de la canalización de una vía venosa central. *Rev Clínica Española* [Internet] 2006;206:50-53.
10. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use: Part 2: Infectious complications. *Intensive Care Med* 2002;28:18-28.
11. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet] 2009;49:1-45.
12. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002;30:476-489.
13. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ* 2013;347:28-32.
14. Slama M, Novara A, Safavian A, Ossart M, et al. Improvement of internal jugular vein cannulation using an ultrasound-guided technique. *Intensive Care Med* 1997;23:916-919.
15. Ferre RM, Mercier M. Novel ultrasound guidance system for real-time central venous cannulation: Safety and efficacy. *West J Emerg Med* [Internet] 2014;15:536-540.
16. Soler J, Casado M, Botías S, Capilla L, et al. Ultrasound guided technique for central venous catheters cannulation in critical care patients. *Intensive Care Med Exp* 2015;3.
17. Maecken T, Grau T. Ultrasound imaging in vascular access. *Crit Care Med* 2007;35.
18. Mehta N, Valesky WW, Guy A, Sinert R. Systematic review: is real-time ultrasonic-guided central line placement by ED physicians more successful than the traditional landmark approach? *Emerg Med J* [Internet] 2013;30:355-359.
19. Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, Skubas NJ, et al. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: Recommendations of the American society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists. *Anesth Analg* [Internet] 2012;114:46-72.
20. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefratty JY, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients - A randomized controlled trial. *JAMA-Journal Am Med Assoc* 2001;286:700-707.
21. Carrillo-Esper R, Tapia-Velasco R, Garrido-Aguirre E, Nava-López JA. Ultrasonografía a la cabecera del enfermo.

- Una nueva herramienta para el internista. *Med Int Mex* 2014;30:451-467.
22. Miller AH, Roth BA, Mills TJ, Woody JR, et al. Ultrasound guidance versus the landmark technique for the placement of central venous catheters in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2002;9:800-805.
  23. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane database Syst Rev* 2015;1(1).
  24. Hind D. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ [Internet]* 2003;327:361.
  25. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Ann Emerg Med* 2006;48:540-547.
  26. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation* 1993;87:1557-1562.
  27. Rivas TR. Complicaciones mecánicas de los accesos venosos centrales. *Rev Med Clin Condes* 2011;22:350-360.
  28. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996;24:2053-2058.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico

Cortés-Román JS<sup>1</sup>, Sánchez-Díaz JS<sup>2</sup>, García-Méndez RC<sup>3</sup>, Martínez-Rodríguez EA<sup>5</sup>, Peniche-Moguel KG<sup>1</sup>, Díaz-Gutiérrez SP<sup>1</sup>, Pin-Gutiérrez E<sup>1</sup>, Rivera-Solís G<sup>1</sup>, Huanca-Pacaje JM<sup>2</sup>, Castañeda-Balladares E<sup>2</sup>, Calyeca-Sánchez MV<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la hipercloremia es la causa más frecuente de acidosis metabólica en pacientes en estado crítico. La diferencia sodio-cloro ( $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ) y el índice cloro/sodio ( $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ ) pueden valorar de manera simple el papel de la hipercloremia en las alteraciones ácido-base.

**OBJETIVO:** determinar si la diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio medidos a las 24 horas de ingreso son predictores de mortalidad a 30 días en pacientes con choque séptico.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2012, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido de junio del 2015 a junio de 2016.

**RESULTADOS:** el análisis multivariado mostró que la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  menor de 31 mEq/L incrementa el riesgo de muerte en los pacientes con choque séptico a 30 días, OR 15.26 (IC95% 1.56-148.49)  $p=0.019$ .

**CONCLUSION:** la disminución de la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  por debajo de 31 mEq/L condicionada por hipercloremia incrementa el riesgo de muerte a 30 días en el paciente con choque séptico.

**PALABRAS CLAVE:** choque séptico, hipercloremia, mortalidad, unidad de cuidados intensivos.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):335-343.

## Sodium-chloride difference and chloride/sodium ratio as predictors of mortality in septic shock.

Cortés-Román JS<sup>1</sup>, Sánchez-Díaz JS<sup>2</sup>, García-Méndez RC<sup>3</sup>, Martínez-Rodríguez EA<sup>5</sup>, Peniche-Moguel KG<sup>1</sup>, Díaz-Gutiérrez SP<sup>1</sup>, Pin-Gutiérrez E<sup>1</sup>, Rivera-Solís G<sup>1</sup>, Huanca-Pacaje JM<sup>2</sup>, Castañeda-Balladares E<sup>2</sup>, Calyeca-Sánchez MV<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hyperchloremia is the most common cause of metabolic acidosis in critically ill patients. The sodium-chloride difference

<sup>1</sup> Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

<sup>2</sup> Adscrito al Departamento de Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Cardióloga. Maestría en Ciencias Médicas. Adscrita al Departamento de Cuidados Intensivos Coronarios.

<sup>4</sup> Jefe del Departamento de Medicina Crítica.

Hospital de Especialidades Núm. 14, IMSS, Veracruz.

<sup>5</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

**Recibido:** 10 de noviembre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz  
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cortés-Román JS, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez RC, Martínez-Rodríguez EA y col. Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):335-343.

( $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ) and chloride/sodium ratio ( $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ ) may simply evaluate the role of hyperchloremia in acid-base disturbances.

**OBJECTIVE:** To determine if sodium-chloride difference and chloride/sodium ratio measured at 24 h of admission are mortality predictors at 30 days in patients with septic shock.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective cohort, longitudinal, descriptive and analytic study was done including patients diagnosed with septic shock according to the guidelines of the Surviving Sepsis Campaign in 2012, admitted to the Intensive Care Unit in the period comprising from June 2015 to June 2016.

**RESULTS:** The multivariate analysis showed that the  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  difference less than 31 mEq/L increases the risk of death in patients with septic shock at 30 days, OR 15.26 (95% CI 1.56-148.49)  $p=0.019$ .

**CONCLUSION:** The decrease in the  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  difference below 31 mEq/L conditioned by hyperchloremia increases the risk of death at 30 days in the patient with septic shock.

**KEYWORDS:** septic shock; hyperchloremia; mortality; Intensive Care Unit

<sup>1</sup> Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

<sup>2</sup> Adscrito al Departamento de Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Cardióloga. Maestría en Ciencias Médicas. Adscrita al Departamento de Cuidados Intensivos Coronarios.

<sup>4</sup> Jefe del Departamento de Medicina Crítica. Hospital de Especialidades Núm. 14, IMSS, Veracruz.

<sup>5</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

#### Correspondence

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz  
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

## ANTECEDENTES

En todo el mundo 19 millones de nuevos casos de sepsis ocurren cada año y de éstos aproximadamente 25% morirá. La tendencia de esta enfermedad es hacia la alza, en la actualidad es un serio problema de salud.<sup>1,2</sup> El choque séptico afecta a más de 230,000 pacientes en Estados Unidos cada año, alcanzando 40,000 muertes, esto representaba hasta el año 2011 más de 20 mil millones de dólares o 5% del gasto total de los hospitales.<sup>3,4</sup> Los pacientes con sepsis y choque séptico frecuentemente padecen acidosis metabólica al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Muchos estudios han demostrado que la evolución de la acidosis metabólica se relaciona con la gravedad y el desenlace de la enfermedad.<sup>5-8</sup> Existen muchas causas de acidosis metabólica y su origen también se relaciona con la mortalidad.<sup>9</sup> La hiperchloremia es la causa más frecuente de acidosis metabólica en

pacientes en estado crítico, aunque la acidosis hiperclorémica no tiene la misma importancia clínica que otras causas, parece ser un predictor de resultados desfavorables en los pacientes con sepsis.<sup>10-12</sup> La acidosis hiperclorémica no sólo depende de la concentración de cloro, la concentración de sodio también es importante, basado en el principio de electroneutralidad; la diferencia entre las cargas positivas y negativas es la responsable de los cambios en el pH.<sup>13</sup> La acidosis metabólica puede ocurrir con cifras normales de cloro que se acompañen con hiponatremia y a su vez cuando existe hiperchloremia con hipernatremia puede no ocurrir acidosis.<sup>14</sup>

En el tratamiento inicial del paciente con choque séptico se incluye la administración intravenosa de líquidos para restablecer el volumen intravascular. En Estados Unidos la solución salina a 0.9% es el líquido más prescrito. Una de las consecuencias de la administración de grandes



cantidades de solución salina a 0.9% son alteraciones en la concentración plasmáticas del cloro y del sodio.<sup>15</sup> La acidosis hiperclorémica secundaria puede condicionar hipotensión, deterioro de la función renal con necesidad de terapia de reemplazo renal y mayor liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>16-18</sup> La diferencia sodio-cloro ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ ) y el índice cloro/sodio ( $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ ) pueden valorar de manera simple el papel de la hipercloremia en las alteraciones ácido-base. De acuerdo con la teoría de Stewart, el principal componente de la acidosis metabólica con disminución de la diferencia sodio-cloro o incremento del índice  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  sería la hipercloremia. Son alternativas atractivas que sólo utilizan dos variables, pueden calcularse a la cabecera del paciente, lo que permitiría identificar la acidosis metabólica relacionada con cloro y sus resultados en el paciente con choque séptico.<sup>19</sup> Las alteraciones del equilibrio ácido-base ocurren frecuentemente en pacientes críticamente enfermos, se asocian con malos resultados, por lo que métodos que hagan posible su comprensión y ayuden a prevenir sus consecuencias serán de gran utilidad.<sup>20,21</sup>

El objetivo general de este artículo es utilizar la diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio para determinar hipercloremia en pacientes con choque séptico.

Los objetivos específicos son utilizar la diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con choque séptico.

La hipótesis de este artículo es que la diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio medidos a las 24 horas de ingreso son predictores de mortalidad a 30 días en pacientes con choque séptico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. El proyecto fue autorizado por el Comité Institucional del Hospital

de Especialidades Núm. 14, IMSS, Veracruz. Por tratarse de un estudio de riesgo mínimo no requirió carta de consentimiento informado.

La población blanco fueron los pacientes con choque séptico. La población accesible fueron los pacientes con diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2012, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de junio de 2015 a junio de 2016.

Se hizo muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se obtuvieron gasometrías arterial y venosa a un mismo tiempo procesadas en equipo GEM Premier 3000 a las 24 horas. En ese momento se tomaron muestras de sangre para medir las variables necesarias para el estudio, se realizó el registro de las mismas. El paciente se consideró superviviente al ser dado de alta de la unidad de cuidados intensivos o al llegar al día 30 de hospitalización. Se obtuvo el balance de líquidos hasta las 24 horas y se calcularon la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa), la diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe), el gap de la diferencia de iones fuertes (GIF) y los aniones no medidos con el método simplificado de Gilfix utilizando las siguientes fórmulas:

- $\text{DIFa} = \{[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]\} - 35$
- $\text{DIFe} = 0.25 (42 - \text{albúmina en g/L})$
- $\text{GIF} = (\text{efecto de aniones y cationes}) - (\text{efecto de principales amortiguadores})$
- Aniones no medidos = déficit de base por gasometría - diferencia aniónica

**Criterios de inclusión:** pacientes que ingresaran a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2012, pacientes con gasometría arterial y venosa a las 24 horas de su ingreso; pacientes con sodio, cloro, albúmina y creatinina sérica, además de las variables necesarias para el cálculo del SAPS II (*Simplified*



*Acute Physiology Score II*) a las 24 horas de su ingreso; pacientes con catéter venoso central (posición correcta corroborada por radiografía de tórax) y pacientes mayores de 18 años.

**Criterios de exclusión:** pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico; pacientes con disfunción del catéter venoso central; registro incompleto de variables.

**Criterios de eliminación:** pacientes que murieran antes de 24 horas después de su ingreso y pacientes con expedientes y datos incompletos.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos se presentan como medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se analizaron con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas menores de 5. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba de t de Student en caso de distribución normal y U de Mann-Whitney en caso contrario. Se realizó análisis bivariado inicial y se corrió posteriormente el análisis multivariado de regresión logística una vez corroborado un adecuado ajuste del modelo. Se reportó razón de momios e intervalo de confianza de 95% asociado con la aparición de mortalidad. Se utilizó curva ROC para calcular punto de corte, así como la sensibilidad y especificidad de la prueba, área bajo la curva (AUC) y coeficientes de probabilidad (*likelihood ratio*, LR). Se consideró un valor significativo de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Durante un año se incluyeron 37 pacientes con promedio de edad de 53.4 años, 54% eran hombres; el peso y la talla promedio fue de 73 kg y de 161.6 cm, respectivamente, la media del SAPS II fue de 63 puntos. El principal foco infeccioso que originó el choque séptico fue el abdominal (38%), seguido del pulmonar (27%),

urinario (24%) tejidos blandos (3%) y finalmente otros condicionaron 8%. Los días de ventilación mecánica fueron 4 con rango intercuartil de 3 a 6 días, se dio terapia de reemplazo renal a 14% de los pacientes, la mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 5 días con rango intercuartil de 3 a 8 días, la mortalidad global fue de 38% (**Cuadro 1**).

La comparación entre el grupo de supervivientes y no supervivientes se realizó a través de un análisis bivariado que no mostró diferencias significativas en las variables edad, género, SAPS II, sitio de infección, pH, brecha aniónica, diferencia de iones fuertes efectiva, balance de líquidos, creatinina, terapia de reemplazo renal, cloro y albúmina. Se observó diferencia significativa entre el grupo de supervivientes y el de no supervivientes en las variables bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )  $21.2 \pm 4$  vs  $17.2 \pm 4.2$  ( $p=0.007$ ), déficit de base  $-3.4$  ( $-7$  a  $-0.1$ ) vs  $-5.7$  ( $-9.9$  a  $-3.8$ ) [ $p=0.02$ ], aniones no medidos  $-8.7 \pm 6.7$  vs  $-18.2 \pm 7.19$  ( $p=0.0003$ ),

**Cuadro 1.** Características generales

Edad en años (media $\pm$ DE)	53.4 $\pm$ 16
Género, % (M/F)	54/46
Peso en kg (media $\pm$ DE)	73.2 $\pm$ 18.2
Talla en cm (media $\pm$ DE)	161.6 $\pm$ 9
SAPS II (mediana/RI)	63 (56-69)
Sitio de infección (%)	
• Pulmonar	27
• Abdomen	38
• Urinario	24
• Tejidos blandos	3
• Otros	8
Días de ventilación mecánica (mediana/RI)	4 (3-6)
Terapia de reemplazo renal (%)	14
Días de estancia en UCI (mediana/RI)	5 (3-8)
Mortalidad UCI (%)	38

RI: rango intercuartil; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*, UCI: unidad de cuidados intensivos.



lactato 1.4 (1-2.2) vs 3.6 (2.4-4.9) [p=0.0002], DIFa  $-1.7 \pm 2.9$  vs  $-5.3 \pm 2.9$  (p=0.0007), GIF  $-5.4 \pm 3.9$  vs  $-9.8 \pm 3.7$  (p=0.0017), sodio  $144 \pm 5.2$  vs  $139 \pm 3.8$  (p=0.004),  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$   $33.3 \pm 2.9$  vs  $29.6 \pm 2.9$  (p=0.0007) y  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$   $0.76 \pm 0.2$  vs  $0.78 \pm 0.2$  (p=0.02), respectivamente (**Cuadro 2**).

**Cuadro 2.** Análisis bivariado (continúa en la siguiente columna)

	Supervivientes (n=23)	No supervivientes (n=14)	p
Edad años (media $\pm$ DE)	53 $\pm$ 15	54 $\pm$ 19	0.84
Género (%)	57	50	0.69
SAPS II (mediana/RI)	63 (52-69)	60.5 (57-68)	0.92
Sitio de infección (%)			0.92
• Pulmonar	26	29	
• Abdominal	35	43	
• Urinario	26	21	
• Tejidos blandos	4	0	
• Otros	9	7	
pH (mediana/RI)	7.38 (7.35-7.41)	7.34 (7.29-7.41)	0.39
$\text{HCO}_3^-$ mEq/L (media $\pm$ DE)	21.2 $\pm$ 4	17.2 $\pm$ 4.2	0.007
Déficit de base mEq (mediana/RI)	-3.4 (-7 a 0.1)	-5.7 (-9.9 a -3.8)	0.02
Aniones no medidos mEq (media $\pm$ DE)	-8.7 $\pm$ 6.7	-18.2 $\pm$ 7.19	0.0003
Brecha aniónica mEq (media $\pm$ DE)	12.1 $\pm$ 5.1	12.4 $\pm$ 5.6	0.87
Lactato mmol/L (mediana/RI)	1.4 (1-2.2)	3.6 (2.4-4.9)	0.0002
DIFa mEq (media $\pm$ DE)	-1.7 $\pm$ 2.9	-5.3 $\pm$ 2.9	0.0007
DIFe mEq (mediana/RI)	4 (2.5-5.2)	4.5 (3.7-5.7)	0.15
GIF mEq (media $\pm$ DE)	-5.4 $\pm$ 3.9	-9.8 $\pm$ 3.7	0.0017

**Cuadro 2.** Análisis bivariado (continuación)

	Supervivientes (n=23)	No supervivientes (n=14)	p
Balance líquidos mL (mediana/RI)	3,800 (1,800-6,100)	3,651 (2,500-4,200)	0.95
Creatinina mg/dL (mediana/RI)	1.6 (1.1-3.2)	2.15 (1.1-8.5)	0.33
TRR (%)	9	21	0.27
Sodio mEq/L (media/DE)	144 $\pm$ 5.2	139 $\pm$ 3.8	0.004
Cloro mEq/L (media/DE)	110.5 $\pm$ 7	109.3 $\pm$ 4.4	0.57
Albúmina g/L (media/DE)	27 $\pm$ 6.4	24 $\pm$ 5.3	0.15
$\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ mEq/L (media/DE)	33.3 $\pm$ 2.9	29.6 $\pm$ 2.9	0.0007
$\text{Cl}^-/\text{Na}^+$	0.76 $\pm$ 0.02	0.78 $\pm$ 0.02	0.02

RI: rango intercuartil; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*;  $\text{HCO}_3^-$ : bicarbonato, DIFa: diferencia de aniones fuertes aparente, DIFe: diferencia de aniones fuertes efectivo, GIF: gap de aniones fuertes, TRR: terapia de reemplazo renal,  $\text{Na}^+$ : sodio,  $\text{Cl}^-$ : cloro,  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ : relación sodio-cloro  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ : índice cloro/sodio.

En el análisis multivariado las variables como bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), déficit de base, diferencia de iones fuertes aparente, gap de la diferencia de iones fuertes, sodio, aniones no medidos y el índice de  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  no tuvieron significación estadística. Sin embargo, la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  (OR 15.26, IC95% 1.56-148.49, p=0.019) y el lactato (OR 28.02, IC95% 1.90-412.90) p=0.015, que se analizaron como variables dicotómicas menor o mayor de 31 mEq/L y mayor o menor de 2, respectivamente, se mantuvieron con significación estadística (**Cuadro 3**).

**Cuadro 3.** Análisis multivariado de regresión logística

Variable	Razón de momios	IC95%	p
Sodio-cloro	1.59	1.07-2.36	0.02
Lactato	0.16	0.30-0.84	0.03

IC: intervalo de confianza.

Por medio de la curva ROC se estableció el punto de corte para la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  estimado en 31 mEq/L a las 24 horas posteriores al ingreso con área bajo la curva de 0.83 (IC95% 0.67-0.93),  $p=0.05$  (Figura 1). La sensibilidad fue de 87% con especificidad de 57%; los coeficientes de probabilidad positivo y negativo fueron de 2.1 y 0.2, respectivamente (Cuadro 4).

### DISCUSIÓN

La mortalidad en este estudio fue de 38%, que coincide con la reportada en otros artículos, en los que es de 40 a 50%.<sup>22</sup> En los pacientes con choque séptico la acidosis metabólica es el trastorno ácido-base más común, puede ser consecuencia de hiperlactatemia, iones no medidos e hipercloremia. Gunnerson y colaboradores refieren que los efectos de la acidosis metabólica están relacionados con el ion causante, la condicionada por lactato es la de peor pronóstico.<sup>23</sup>

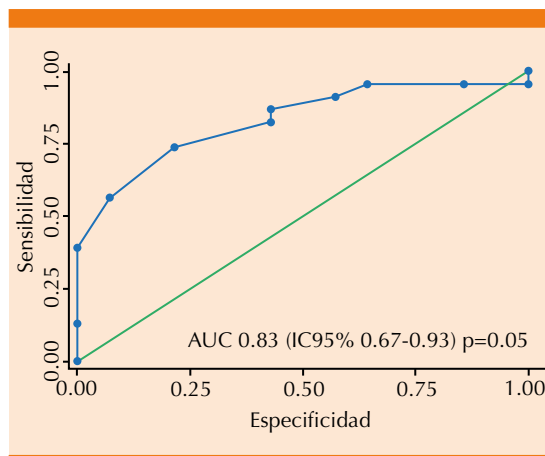


Figura 1. Curva ROC para la diferencia sodio-cloro.

Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad

Variable	Área bajo la curva	p	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Punto de corte	Coefficientes de probabilidad positivos	Coefficientes de probabilidad negativos
Sodio-cloro	0.83 (IC95% 0.67-0.93)	0.05	87	57	31 mEq/L	2.1	0.2

Ambos grupos del estudio tuvieron acidosis metabólica según el modelo diagnóstico de Durward y su grupo, los cuales documentaron el papel de la hipercloremia en relación con la acidosis metabólica por medio del índice  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ ; donde se establecieron diferentes escenarios: si el índice  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  es  $>0.79$  el cloro será el principal condicionante de la acidosis, si es  $<0.75$  los aniones no medidos serán la principal causa de la acidosis y finalmente si se mantuviera entre 0.75 y 0.79 la causa de la acidosis sería mixta. En nuestro estudio, según el análisis bivariado, del índice  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  ( $0.76\pm 0.2$  vs  $0.78\pm 0.2$ )  $p=0.02$  la acidosis metabólica sería de origen mixto: lactato  $1.4$  ( $1-2.2$ ) vs  $3.6$  ( $2.4-4.9$ )  $p=0.0002$ , aniones no medidos ( $-8.7\pm 6.7$ ) vs ( $-18.2\pm 7.19$ )  $p=0.0003$  e hipercloremia documentada con la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  ( $33.3\pm 2.9$  vs  $29.6\pm 2.9$ )  $p=0.0007$ . Aunque es difícil determinar cuál de los iones tiene mayor responsabilidad.<sup>24</sup>

No queda duda de la asociación entre malos resultados y acidosis metabólica causada por lactato o aniones no medidos en el paciente críticamente enfermo, pero al día de hoy no hemos dado la suficiente importancia a la hipercloremia y su estrecha relación con mortalidad, más aún en un grupo de pacientes con choque séptico. Las consecuencias de la acidosis metabólica por hipercloremia habitualmente son minimizadas y aceptadas como un “mal necesario” de la reanimación con líquidos (solución salina) en los pacientes con choque séptico. La acidosis metabólica por hipercloremia, en la mayor parte de los casos iatrogénica, pudiera evitarse. Los efectos adversos pueden ser resultado de la acidosis, hipercloremia o ambos y definitivamente



están asociados con la cantidad de líquido administrado.<sup>25,26</sup> En el análisis bivariado se observa que ambos grupos de estudio tuvieron hipercloremia (cloro sérico >109 mEq/L) con  $110.5 \pm 7$  en los supervivientes y de  $109.3 \pm 4.4$  en los no supervivientes sin relevancia estadística con  $p=0.57$ . Un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), aptos para recibir soluciones cristaloides (solución salina), documentó que el cloro plasmático basal ( $\geq 110$  mEq/L), cambios en el cloro sérico ( $>10$  mEq/L), cantidad de cloro administrado ( $>200$  mEq) y el volumen de líquido administrado ( $>2,000$  mL) se asocian con incremento de la mortalidad. Por tanto, la cantidad de cloro se asocia de manera independiente con malos resultados.<sup>27</sup> Consideramos que los efectos adversos por cloro se relacionan con la diferencia entre las principales cargas positivas y negativas ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ ) y no sólo con un valor absoluto de cloro sérico, esto sustentado a la falta de significación estadística del cloro sérico desde el análisis bivariado.

La hipercloremia tiene efectos en la liberación de eicosanoides, lo que conlleva a vasoconstricción, escasa perfusión a nivel gástrico y renal.<sup>28</sup> Estudios han demostrado que la acidosis hiperclorémica incrementa las concentraciones circulantes de interleucinas, también puede causar hipotensión condicionada por mayor liberación de óxido nítrico.<sup>29</sup> Hace poco un metanálisis<sup>30</sup> confirmó que la reanimación intravenosa con líquidos con alto contenido de cloro es un factor de riesgo de lesión renal aguda (RR 1.64; IC95% 1.27 a 2.13;  $p \leq 0.001$ ), acidosis metabólica por hipercloremia (RR 2.87; IC95% 1.95 a 4.21;  $p \leq 0.001$ ). El análisis bivariado muestra creatinina sérica de 1.6 (1.1-3.2) vs 2.15 (1.1-8.5)  $p=0.33$  para el grupo de supervivientes y no supervivientes, aunque no hay relevancia estadística, ambos grupos de estudio tuvieron lesión renal aguda (creatinina sérica  $>1.5$  mg/dL) a las 24 horas posteriores a

su ingreso. La diferencia  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  ( $33.3 \pm 2.9$ ) vs ( $29.6 \pm 2.9$ )  $p=0.0007$  fue menor de 31 mEq/L en los pacientes que no sobrevivieron, además, en este grupo se utilizó más frecuentemente la terapia de reemplazo renal (21 vs 9%) que en los pacientes que sobrevivieron. Por lo anterior, consideramos a la hipercloremia factor de riesgo, pero no el único para padecer lesión renal aguda en el paciente con choque séptico.

Una cohorte realizada en pacientes operados de cirugía no cardiaca demostró incremento del riesgo de muerte a 30 días (RR 1.58; IC95%; 1.25-1.98;  $p=0.001$ ) en los pacientes con hipercloremia posoperatoria.<sup>31</sup> La conclusión de metanálisis reciente es que la hipercloremia pudiera estar asociada con incremento de la mortalidad (RR 1.13, IC95% 0.92 a 1.39;  $p=0.230$ ).<sup>30</sup> Nosotros consideramos definitivamente que la disminución de la diferencia  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  (OR 15.26 (IC95% 1.56-148.49,  $p=0.019$ ) por debajo de 31 mEq/L condicionada por hipercloremia incrementa el riesgo de muerte en el paciente con choque séptico. La hipercloremia es un factor de riesgo de resultados desfavorables y su concentración tiene un efecto significativo en el estado ácido-base, tal efecto es observado con el enfoque de Stewart. La diferencia  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  será modificada en relación con las variaciones entre estos cationes y aniones principales, por consiguiente, la hipercloremia podrá reconocerse a través de ésta.<sup>32</sup> La compensación de las alteraciones ácido-base a través del movimiento del cloro ( $\text{Cl}^-$ ) en los diferentes compartimentos merece más investigaciones.<sup>33</sup>

## CONCLUSIÓN

Los efectos adversos de la hipercloremia no dependen de un valor absoluto, sino de la alteración del principio de electroneutralidad que se describe por medio del enfoque de Stewart. La diferencia  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  será modificada en relación con las variaciones entre estos cationes y

aniones principales, por consiguiente, la hipercloremia podrá reconocerse a través de ésta. La disminución de la diferencia  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  por debajo de 31 mEq/L condicionada por hipercloremia incrementa el riesgo de muerte a 30 días en el paciente con choque séptico. Es necesario realizar más estudios con mayor número de pacientes y en diferentes centros de atención hospitalaria.

## REFERENCIAS

1. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-51.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
3. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608.
4. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>. Accessed October 31, 2015.
5. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, et al. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991;19(5):705-11.
6. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, et al. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2007;35(10):2390-4.
7. Park M, Azevedo LC, Maciel AT, et al. Evolutionary standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: Still outcome markers? *Clinics* 2006;61(1):47-52.
8. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27(1):74-83.
9. Gunnerson KJ, Saul M, He S, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10(1):R22.
10. Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I—epidemiology. *Crit Care* 2005;9(5):508-16.
11. Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care* 2009;24(4):477-83.
12. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;37(10):2733-9.
13. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61(12):1444-61.
14. Story DA. Hyperchloraemic acidosis: another misnomer? *Crit Care Resusc* 2004;6(3):188-92.
15. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002;30(2):300-5.
16. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006;130(4):962-7.
17. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308(15):1566-72.
18. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(4):R686-92.
19. Durward A, Skellett S, Mayer A, et al. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the etiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2001;27(5):828-35.
20. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003;9(6):468-73.
21. Sinker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. *Anaesthesia* 2002;57(4):348-56.
22. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-1815.
23. Gunnerson KJ, Saul M, Kellum JA. Lactic versus non-lactic metabolic acidosis: outcomes in critically ill patients. Abstract. *Crit Care* 2003;7(Suppl 2):S8-S9.
24. Durward A, Murdoch I. Understanding acid-base balance. *Current Pediatrics* 2003;13:513-19.
25. Kaplana LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Current Opinion in Critical Care* 2010;16(4):323-33.
26. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101(2):141-50.
27. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, et al. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1897-1905.
28. Eisenhut M. Causes and effects of hyperchloremic acidosis. *Critical Care* 2006;10(3):413.
29. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004;125(1):243-8.



30. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz MS, et al. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015;102(1):24-36.
31. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: A propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;117(2):412-21.
32. Nagaoka D, Nassar AP, Toledo A, et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care* 2010;25(3):525-3.
33. Kotake Y. Unmeasured anions and mortality in critically ill patients in 2016. *J Intensive Care* 2016;4:45.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Correlación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas

Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, Yáñez-Montes MC<sup>2</sup>, Enríquez-Peregrino KG<sup>3</sup>, García-Arias MR<sup>3</sup>, Hernández-Mendiola R<sup>4</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, López-López LR<sup>5</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MC<sup>1</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>6</sup>, Alba-Rangel DL<sup>6</sup>, Terán-González JO<sup>7</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>8</sup>, Vázquez-Arteaga S<sup>9</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** las enfermedades hepáticas crónicas en México fueron motivo de 28,904 fallecimientos durante 2012. Su principal complicación fue la hipertensión portal, manifestada por várices esofágicas (VE) que afectan a 30% de los pacientes.

**OBJETIVO:** utilizar la correlación del índice plaqueta/bazo (IPB) con el grado de várices esofágicas como método diagnóstico no invasivo y de decisión terapéutica.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, en el que se recolectaron datos de pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, entre enero de 2010 y abril de 2016; se calcularon puntos de corte para conocer el grado de asociación del IPB con el grado de várices esofágicas; el patrón de referencia fue la endoscopia digestiva alta.

**RESULTADOS:** se encontró un nivel de significación con valor p de 0.005 y Rho de Spearman de -0.425 que traduce una correlación estadísticamente significativa entre las variables en correlación con la escala de Dagradi y nivel de significación con valor p de 0.001 y Rho de Spearman de -0.492 en correlación con la escala de Baveno. Asimismo, para la escala de Baveno un IPB mayor a 0.700 se correlacionó con várices esofágicas pequeñas, en tanto que un IPB menor a 0.700 se correlacionó con várices esofágicas grandes.

**CONCLUSIONES:** esta correlación puede ser un método no invasivo útil que permite establecer prioridad en cuanto al abordaje diagnóstico y discernir entre iniciar tratamiento farmacológico o realizar un procedimiento endoscópico.

**PALABRAS CLAVE:** índice plaqueta/bazo, várices esofágicas, hipertensión portal, escala de Baveno, escala de Dagradi.

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Gastroenterología.

<sup>3</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Residente de tercer año de Geriátrica.

<sup>6</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

<sup>7</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna.

<sup>8</sup> Director Médico.

<sup>9</sup> Médico adscrito al servicio de Epidemiología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 11 de noviembre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dr. Rodolfo Ramírez Del Pilar  
rodomedbun@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Ramírez-Del Pilar R, Yáñez-Montes MC, Enríquez-Peregrino KG, García-Arias MR y col. Correlación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):344-350.



Med Int Méx. 2017 May;33(3):344-350.

## Correlation between platelet/spleen index and esophageal varices degree.

Ramírez-Del Pilar R<sup>1</sup>, Yáñez-Montes MC<sup>2</sup>, Enríquez-Peregrino KG<sup>3</sup>, García-Arias MR<sup>3</sup>, Hernández-Mendiola R<sup>4</sup>, López-González DS<sup>5</sup>, López-López LR<sup>5</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MC<sup>1</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>6</sup>, Alba-Rangel DL<sup>6</sup>, Terán-González JO<sup>7</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>8</sup>, Vázquez-Arteaga S<sup>9</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic liver diseases in Mexico were cause of 28,904 deaths in 2012. Its main complication was portal hypertension, manifested by esophageal varices (EV) occurring in 30% of patients.

**OBJECTIVE:** To use the correlation of platelet/spleen index (PSI) with the degree of EV as a noninvasive diagnostic method and therapeutic decision.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, analytical, cross-sectional and retrospective study was done in which data were collected from patients with chronic liver failure assisted at the Department of Internal Medicine of North Central Hospital Pemex, Mexico City, from January 2010 to April 2016. Cutpoints were calculated to determine the degree of association between PSI with the degree of EV; using the upper gastrointestinal endoscopy as the gold standard.

**RESULTS:** We found a significance level with p-value of 0.005 and -0.425 Spearman Rho, defaming a statistically significant correlation between the variables in correlation to Dagradi Scale and a level of significance with p-value of 0.001 and -0.492 Spearman Rho in correlation to Baveno Scale. For Baveno scale it was observed that a PSI higher than 0.700 correlated with small EV, while a PSI lesser than 0.700 PSI correlated with large EV.

**CONCLUSIONS:** This correlation can be a non-invasive useful method which allows to set priority in regard to diagnostic approach and to discern between starting drug treatment or doing endoscopic procedure.

**KEYWORDS:** platelet/spleen index; esophageal varices; portal hypertension; Baveno scale; Dagradi scale

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Gastroenterología.

<sup>3</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Residente de tercer año de Geriatria.

<sup>6</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

<sup>7</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna.

<sup>8</sup> Director Médico.

<sup>9</sup> Médico adscrito al servicio de Epidemiología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Rodolfo Ramírez Del Pilar  
rodomedbun@gmail.com

## ANTECEDENTES

Las enfermedades hepáticas crónicas en México corresponden a la cuarta causa de defunciones,

fueron motivo de 28,904 fallecimientos durante 2012.<sup>1</sup> Una de las principales complicaciones de las hepatopatías crónicas que llegan a cirrosis es la hipertensión portal,<sup>2,3</sup> que, de acuerdo con



la evolución natural de la enfermedad, puede generar várices esofágicas hasta en 30% de los pacientes.<sup>4-11</sup> La hemorragia por ruptura de las várices esofágicas es una de las principales causas de muerte en pacientes con hepatopatía crónica principalmente en el primer año de diagnóstico.<sup>12-14</sup>

El Consenso Mexicano de Hipertensión Portal de 2013, con base en la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas sugirió que los pacientes cirróticos en clase Child-Pugh A deberían beneficiarse de una endoscopia cuando existieran datos de hipertensión portal (plaquetas <140,000, diámetro de vena porta >13 mm y ultrasonido con evidencia de circulación colateral). Los pacientes en clase Child-Pugh B y C deberían tener una endoscopia al momento del diagnóstico, lo anterior justifica que la endoscopia sea el estudio de elección como escrutinio de pacientes con factores de riesgo de várices esofágicas.<sup>15</sup>

Debido a que es un proceso invasivo, a la dificultad de realizar cada año o dos años dicho estudio en pacientes con factores de riesgo y a la carga económica que éste implica, se han propuesto diferentes métodos de escrutinio no invasivo clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos, entre los que destacan los siguientes: trombocitopenia, esplenomegalia, albúmina, bilirrubina sérica, estado de Child-Pugh, diámetro de la vena porta, elastografía transitoria, ascitis, relación entre el lóbulo derecho y albúmina y relación plaquetas/diámetro del bazo menor a 0.909. Este último es el más aceptado en la actualidad con valor predictivo negativo de 87%, aunque el cociente varíe y esté determinado de acuerdo con características geográficas (étnicas-raciales).<sup>16-27</sup>

Por lo que los objetivos de este estudio fueron: identificar la existencia de correlación del cociente plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas, al establecer rangos de corte del

índice plaqueta/bazo en relación con el grado de várices esofágicas. De acuerdo con esto, determinar la factibilidad de elegir el momento más rentable para realizar una endoscopia con el fin de optimizar recursos, así como disminuir la morbilidad y mortalidad e ingresos por hemorragia secundaria a várices esofágicas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo de evaluación de pruebas diagnósticas de laboratorio y gabinete, realizado en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados con várices esofágicas por endoscopia en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de abril de 2016. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, várices esofágicas reportadas por endoscopia, ultrasonido con medición esplénica y biometría hemática. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con edad menor a 18 años, con afección plaquetaria secundaria a enfermedad hematológica, antecedentes de neoplasias, pacientes con proceso infeccioso, trombosis o coagulación intravascular diseminada, antecedentes de transfusión plaquetaria y esplenomegalia de causa no portal.

Los pacientes contaban en el expediente electrónico con determinación de citometría hemática equipo LH780, ecografía abdominal (GE Voluson E8) para medir la longitud del bazo expresada en milímetros, se consideró esplenomegalia una longitud mayor de 12 mm, también se registró el hallazgo del diámetro de la vena porta, con estudio endoscópico que se registró con un equipo Olympus gif160, para determinar el grado de várices esofágicas y se clasificaron de acuerdo con los criterios de Dagradi y Baveno, se utilizó la clasificación de Child-Pugh para establecer el grado de disfunción hepática.



Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y puntos de corte para conocer el grado de asociación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas según la clasificación de Dagradi y Baveno y cruzando las variables con la correlación de Spearman. El procesamiento estadístico de los datos se realizó con el sistema SPSS para Windows 2012 en idioma español.

## RESULTADOS

Se estudiaron 116 pacientes con diagnóstico de várices esofágicas, de los que se seleccionaron 43 que cumplieron con los criterios de inclusión, de éstos 19 eran del sexo femenino. De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, 20 estaban en estadio A, 16 en estadio B y 7 en estadio C.

### Correlación de várices esofágicas con clasificación de Dagradi

El resultado de acuerdo con la correlación de Spearman con las variables índice plaqueta/bazo y escala de Dagradi para grado de várices esofágicas fue el siguiente: nivel de significación con valor p de 0.005, con Rho de Spearman de -0.425, lo que traduce una correlación moderada entre el grado de várices esofágicas y el índice plaqueta/bazo (**Cuadro 1**).

No pudo confirmarse un rango numérico del índice plaqueta/bazo para cada grado variceal por clasificación de Dagradi debido a que los valores se sobrepusieron entre uno y otro grado (**Figura 1**).

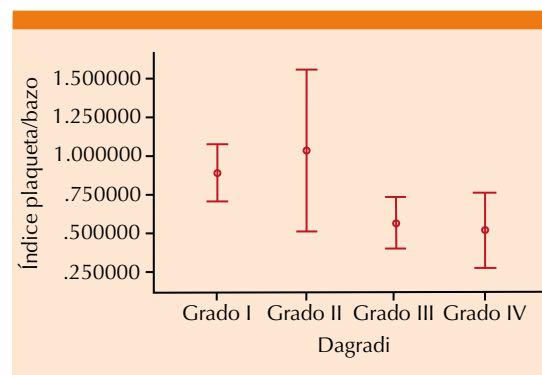
### Correlación de várices esofágicas con clasificación de Baveno

El resultado de acuerdo con la correlación de Spearman con las variables IPB y escala de Baveno para grado de várices esofágicas fue el siguiente: nivel de significación con valor p de

**Cuadro 1.** Correlación índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas por clasificación de Dagradi por método de Spearman

		Dagradi	Índice plaqueta/bazo
Rho de Spearman	Dagradi	Coefficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	.005
		N	43
	Índice plaqueta/bazo	Coefficiente de correlación	-.425*
		Sig. (bilateral)	.005
		N	43

\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (2 colas).



**Figura 1.** Relación del índice plaqueta/bazo con el grado variceal por clasificación de Dagradi en la población estudiada.

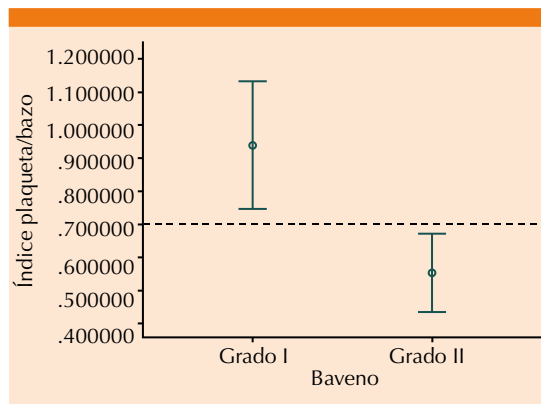
0.001, con Rho de Spearman de -0.492, lo que traduce una correlación moderada entre el grado de várices esofágicas y el índice plaqueta/bazo (**Cuadro 2**).

En el caso de la clasificación de Baveno pudo establecerse un punto de corte de 0.700 del índice plaqueta/bazo con el grado variceal debido a que los rangos de corte se relacionaron con mayor concordancia (**Figura 2**).

**Cuadro 2.** Correlación índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas por clasificación de Baveno por método de Spearman

		Baveno	Índice plaqueta/bazo
Rho de Spearman	Baveno	Coefficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	.001
		N	43
	Índice plaqueta/bazo	Coefficiente de correlación	-.492*
		Sig. (bilateral)	.001
		N	43

\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (2 colas).



**Figura 2.** Relación del índice plaqueta/bazo con el grado variceal por clasificación de Baveno en la población estudiada.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Se han realizado estudios de validación prospectivos multicéntricos que han obtenido un valor predictivo negativo de 87% para el índice plaqueta/bazo menor a 0.909, lo que lo hace un método rentable para la detección no invasiva de várices esofágicas.

Como lo anterior ya se validó, esta investigación tuvo por objetivos no solamente detectar la pre-

sencia o ausencia de várices, fue incluso más allá al establecer puntos de corte para conocer el grado de asociación del índice plaqueta/bazo con el grado de várices esofágicas según la clasificación de Dagradi y Baveno, lo que no se había realizado en ningún estudio o investigación hasta el momento; se encontró una relación estadísticamente significativa (moderada) según la correlación de Spearman, con las siguientes especificaciones:

- A medida que desciende el índice plaqueta/bazo aumenta el grado de várices esofágicas en ambas clasificaciones.
- No puede establecerse un rango de corte del índice plaqueta/bazo en relación con la clasificación de Dagradi debido a que los valores se cruzan.
- En el caso de la clasificación de Baveno puede establecerse un punto de corte del índice plaqueta/bazo con el grado variceal debido a que los rangos de corte se relacionan con mayor concordancia, se obtuvo como resultado:
- Un índice plaqueta/bazo mayor a 0.700 se relaciona con várices grado I de Baveno (pequeñas).
- Un índice plaqueta/bazo menor a 0.700 se relaciona con várices grado II de Baveno (grandes).

Por tanto, existe una correlación estadísticamente más significativa entre el índice plaqueta/bazo y el grado de várices esofágicas para la clasificación de Baveno.

Con los resultados obtenidos se concluye que el índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo no puede sustituir a la endoscopia digestiva alta en el escrutinio de las várices esofágicas. Sin embargo, es una herramienta útil para sospechar la existencia de várices pequeñas o grandes para



establecer la conducta terapéutica o enviar a los pacientes a procedimiento endoscópico.

Esta correlación puede ser un método no invasivo útil para identificar pacientes con várices esofágicas y establecer el grado de las mismas, lo que puede ayudar a reducir el número de endoscopias innecesarias, una vez establecido el punto de corte con base en la clasificación de Baveno, sabiendo que mayor a 0.700 tiene mayor correlación con várices esofágicas pequeñas y menor a 0.700 serán varices esofágicas grandes, por lo que puede establecerse prioridad endoscópica en los segundos, mientras que en los primeros se podrá optar por iniciar prevención farmacológica con betabloqueadores no selectivos (**Figura 3**).

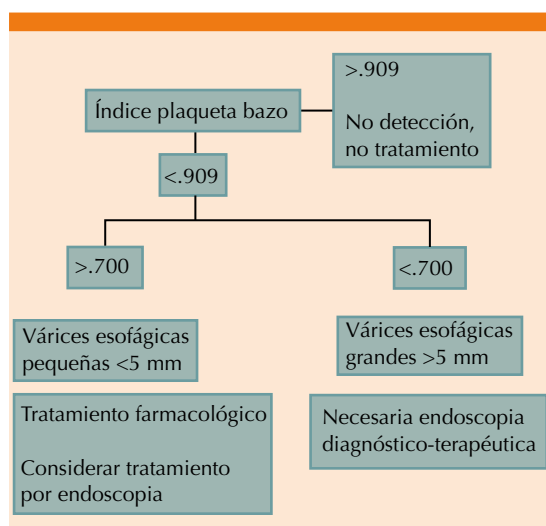
De esta manera se reducirá la morbilidad y mortalidad, mejorará el pronóstico, disminuirán los costes de endoscopias innecesarias y el número de hospitalizaciones a consecuencia de hemorragia debida a várices esofágicas.

Es importante puntualizar que en este estudio se encontró un rango superior a 0.909 con la

existencia de várices esofágicas, asimismo, será de importancia realizar estudios prospectivos y multicéntricos que corroboren los resultados obtenidos en esta investigación.

### REFERENCIAS

1. Cirrosis hepática [Internet]. 2016 [cited 7 August 2016]. Available from: <http://INEGI>. Instituto Nacional de Estadística y Geografía 2015.
2. Benvegna L. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
4. Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in Portal Hypertension. Part 1. *Ultraschall in Med* 2011;32: 548-571.
5. Sharara A, Rockey D. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;345:669-681.
6. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J. Portal Hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008;28:003-025.
7. Nagula S, Jain D, Groszmann R, Garcia G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:111-117.
8. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI consensus workshop stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
9. Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
10. Groszmann J, Bosch. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. *Portal hypertension in the 21<sup>st</sup> century*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004;147-154.
11. Schepis F. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-338.
12. D'Amico G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
13. Abraldes J, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008;48:229-236.
14. Garcia-Tsao G, Sanyal A, Grace N, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
15. Narváez Rivera R. Mexican Consensus on Portal Hypertension. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:92-113.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico.

16. Madhotra R, Mulcahy H, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices (EV) in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:A1465.
17. 'Amico GMorabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: Another round, not the last. *Hepatology* 2004;39:30-34.
18. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes J, Nicolau C, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1159-1167.
19. Fook N, Siu W, Ching L, Kwong L, Chi C. Prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:785-90.
20. Giannini E. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200-1205.
21. Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C, Mimidis K, Katsakoulis E, et al. Non-invasive predictors of the presence of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003;35:473-478.
22. Chalasani N. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3285-3291.
23. Pilette C, Oberti F, Aubé C, Rousselet M, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999;31:867-873.
24. Zaman A. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3292-3296.
25. Madhotra R, Mulcahy H, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:81-85.
26. Giannini E, Zaman A, Kreil A, Floreani A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: Results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511-2519.
27. De Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? *Am J Gastroenterol* 2006;101:2520-2522.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Tifus

García-Acosta J<sup>1</sup>, Aguilar-García CR<sup>1</sup>, Aguilar-Arce IE<sup>2</sup>

### Resumen

El género *Rickettsia* está compuesto por dos grupos definidos antigénicamente: el grupo tifus, que incluye a *Rickettsia prowazekii*, causante del tifus epidémico o exantemático, y a *R. typhi*, causante del tifus murino o endémico; el otro grupo es el de las fiebres manchadas. El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies de bacterias gramnegativas; a su vez, forma parte de la familia *Rickettsiaceae* (junto a *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*). Todas las especies del género tienen en común ser parásitos intracelulares estrictos con tamaño promedio de 0.3 a 0.5  $\mu\text{m}$ , además de que requieren ciertos vectores que permitan su transmisión y es difícil cultivarlas en el laboratorio. Este artículo revisa las variedades de manifestación del tifus y su situación en México.

**PALABRAS CLAVE:** *Rickettsia*, tifus, piojo, fiebre manchada.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):351-362.

## Typhus.

García-Acosta J<sup>1</sup>, Aguilar-García CR<sup>1</sup>, Aguilar-Arce IE<sup>2</sup>

### Abstract

The genus *Rickettsia* is composed of two groups antigenically defined, typhus group including *Rickettsia prowazekii*, which causes epidemic typhus and *R. typhi*, which causes murine or endemic typhus. The other group is one of spotted fever. The genus *Rickettsia* is made up of different species of gramnegative bacteria, in turn it is part of the family *Rickettsiaceae* (with *Coxiella*, *Ehrlichia*, and *Bartonella*). All species of the genus have in common being strict intracellular parasites with an average size of 0.3 to 0.5  $\mu\text{m}$ , require certain vectors that allow transmission, and have great difficulty be grown in the laboratory. Below there is a review of the varieties of presentation of typhus and its situation in Mexico.

**KEYWORDS:** *Rickettsia*; typhus; louse spotted fever

<sup>1</sup> Médico internista, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 197, IMSS, Texcoco, Estado de México.

<sup>2</sup> Médico residente en Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** 22 de septiembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Jesús García Acosta  
dr\_jg\_acosta@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

García-Acosta J, Aguilar-García CR, Aguilar-Arce IE. Tifus. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):351-362.

## ANTECEDENTES

El género *Rickettsia* está formado por diferentes especies de bacterias gramnegativas, a su vez forma parte de la familia *Rickettsiaceae* (junto a *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*). Su genoma es circular, con una longitud que va de 1.1 a 1.6 Mb, se dividen por fisión binaria.<sup>1-6</sup> Aunque se consideran clásicamente dentro del grupo de bacterias gramnegativas, generalmente se tiñen mal mediante esta tinción, y pueden manifestarse con la tinción de Giménez, Giemsa y naranja de acridina.<sup>7</sup> En su pared celular poseen lipopolisacárido y peptidoglicano, además de diferentes proteínas mayores de superficie, entre las que destacan la OmpA (190 kDa), que se encuentra fundamentalmente en las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas, y la OmpB (135 kDa), que está en todas las especies de *Rickettsia*. Estas proteínas de superficie son importantes dianas para la inmunidad humoral y también se utilizan para la serotipificación. El lipopolisacárido de rickettsias contiene zonas altamente antigénicas que son responsables de las reacciones cruzadas observadas entre las diferentes especies de *Rickettsia*.<sup>8</sup> Desde el punto de vista taxonómico, las rickettsias forman parte del filo  $\alpha$ -proteobacterias, en el cual se incluyen a su vez las familias *Rickettsiaceae* y *Anaplasmataceae*.

## Clasificación

La familia *Rickettsiaceae* incluye dos géneros, el ya mencionado *Rickettsia* y el *Orientia*.<sup>7</sup> Actualmente, gracias a avances filogenéticos, el género *Rickettsia* se divide en cuatro grupos:

- a. Grupo de las fiebres manchadas (*R. rickettsii*, *R. conorii* y *R. parkeri*, entre otras).
- b. Grupo del tifus (*R. prowazekii* y *R. typhi*).
- c. Grupo transicional (*R. akari*, *R. australis* y *R. felis*).
- d. Grupo ancestral (*R. bellii* y *R. canadensis*).<sup>9</sup>

Existen otras bacterias similares como *R. tsutsugamushi*, la cual posteriormente se reclasificó en el ya mencionado género *Orientia*. Otro agente antes considerado parte de las rickettsias es *Coxiella burnetii*, causante de la fiebre Q, aunque gracias a técnicas moleculares y taxonómicas fue excluida de este género. Estas enfermedades requieren ciertos vectores que facilitan su transmisión, de forma específica, de artrópodos hematófagos, como las garrapatas en las fiebres manchadas, las pulgas en el tifus murino y piojos en el tifus epidémico.<sup>1-9</sup>

## Patogenia

La patogenia es muy similar en todas las rickettsiosis, de forma general se produce invasión de diferentes células, aunque tienen afinidad por las células endoteliales, en las cuales liberan diferentes citocinas, generando vasculitis de pequeño vaso e infiltrados linfocitarios perivasculares. Las rickettsias inducen su propia fagocitosis al encontrarse dentro del citosol, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria simple, posteriormente son expulsadas por fagocitosis para infectar a otras células. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre de inicio agudo, síntomas inespecíficos, como malestar general, cefalea, mialgias, artralgias, y en algunas ocasiones, manifestaciones de tipo exantemático en la piel. En los casos más graves, suele producirse afectación pulmonar (edema, neumonía intersticial, síndrome de dificultad respiratoria del adulto), cerebral (meningoencefalitis, convulsiones, déficit neurológico), insuficiencia renal aguda y choque hipovolémico; por lo que su pronóstico es variable, desde el alivio espontáneo hasta la muerte en caso de no recibir tratamiento.<sup>1</sup>

El diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas sigue basándose fundamentalmente en la sospecha clínica y en la detección de anticuerpos mediante técnicas de serología como la

inmunofluorescencia indirecta (IFI).<sup>7</sup> Por lo mencionado anteriormente, se podría llegar a pensar que las enfermedades tíficas son ocasionadas únicamente por rickettsias, aunque existen otros padecimientos, como la fiebre tifoidea, que no son transmitidos por una bacteria de este género. El término “tifo” se deriva del griego *typhus*, que significa estupor; a continuación se describen algunas enfermedades tíficas.

### Tifus endémico o murino

El tifus murino tiene distribución mundial, aunque predomina en climas templados y tropicales, donde se encuentran sus principales reservorios. Su propagación ocurre principalmente tras desastres como inundaciones y huracanes y se relaciona con problemas socioeconómicos como: pobreza, guerras, hacinamiento; también afecta con más frecuencia a recolectores de basura, viajeros y refugiados en algunas zonas del mundo.<sup>10</sup> El tifus endémico tiene un patrón temporal característico, ya que predomina durante el verano y el principio del otoño. Esta enfermedad aparece en todos los grupos de edad, la afección infantil es relativamente común; además, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo.<sup>5-6,9,11-14</sup> De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de México, en nuestro país se han notificado más de 300 casos entre 2010 y 2014, más de la mitad de ellos en los estados del norte del país. La mayor incidencia se da en los estados de Sinaloa, Baja California Sur, Nuevo León y Sonora, tal como puede apreciarse en el **Cuadro 1**.

### Causa y patogenia

*Rickettsia typhi* es el agente causal del tifus endémico o murino; esta enfermedad es transmitida por la pulga *Xenopsylla cheopis*, la pulga de la rata, aunque también los piojos y los ácaros son potenciales vectores (**Figura 1**). Las rickettsias se multiplican en todos los órganos de sus hues-

**Cuadro 1.** Entidades federativas de México con mayor incidencia de tifo endémico entre 2010 y 2014

Entidad federativa	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Baja California	0	0	0	0	6	6
Baja California Sur	38	17	11	0	0	66
Colima	0	2	4	0	0	6
Morelos	0	0	2	0	13	15
Nuevo León	3	19	21	2	14	59
Quintana Roo	0	4	1	0	1	6
Sinaloa	8	54	27	28	15	132
Sonora	11	1	7	7	8	34
Otras entidades	0	0	1	12	2	15
Total	60	97	74	49	59	339

Fuente: realizado a partir de los anuarios de morbilidad 2010-2014 de la SUIVE/DGE.



**Figura 1.** *Xenopsylla cheopis*, pulga de rata trasmisora del tifus endémico o murino.

pedes invertebrados, infectando las porciones proximales del tubo digestivo de los vectores, por medio de las cuales pueden transmitir la en-



fermedad a sus huéspedes vertebrados durante su alimentación.

*Rattus norvegicus* y *Rattus rattus* (rata negra) se consideran reservorios, aunque otros huéspedes vertebrados pueden servir como reservorio (ratón, musaraña, gato, perro). La pulga de la rata y la rata no sufren enfermedad por *R. typhi*, pero permanecen infectantes de por vida. La transmisión de la enfermedad a los humanos (y a otras ratas) tiene lugar de tres formas diferentes. La más frecuente es la autoinoculación a partir de las heces de las pulgas en la zona de la picadura, debido a que ésta es pruriginosa y provoca rascado. Otras formas son la transmisión directa por la picadura y la inhalación de heces de pulga contaminadas. Tras la infección hay inmunidad permanente. El periodo de incubación es de 8 a 16 días.<sup>13</sup>

A partir del sitio por donde ingresan, las rickettsias se diseminan por vía linfática y hemática hasta las células endoteliales, que constituyen su principal célula diana. La lesión endotelial es el elemento clave de esta enfermedad, las rickettsias se adhieren a las células endoteliales mediante sus proteínas externas de membrana (*outer membrane proteins*, OMP) A y B. Inmediatamente penetran en las células endoteliales a través de un mecanismo de fagocitosis inducida, esto para evitar al sistema inmunitario humoral. En este punto se observa que son englobadas en una vacuola de fagocitosis; antes de que se produzca la fusión lisosoma-fagosoma acceden al citoplasma gracias a una fosfolipasa A2 producida por las propias bacterias. En el citosol, realizan un proceso de división celular por fisión binaria, utilizando las fuentes energéticas del hospedador. Finalmente, la bacteria produce proteínas capaces de lisar la membrana, como *tlyA*, *tlyC*, *pIdA* y *pat-1*, las cuales le facilitan la invasión de nuevas células,<sup>10</sup> de esta manera se produce aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias petequiales, formación de microtrombos, acumulación de leucocitos de tipo mononuclear, y ocasionalmente obstrucción vascular y microinfartos. Las lesiones vasculíticas

pueden afectar a casi todos los órganos, incluidos piel, pulmón, hígado, riñón, miocardio, músculo, meninges y encéfalo. Se observa también tumefacción del endotelio de capilares, pequeñas arterias y vénulas, posteriormente hay infiltrados perivasculares de linfocitos, macrófagos, mastocitos y células plasmáticas.

### Fisiopatología

La mayor parte de las manifestaciones del tifus endémico dependen de la endotelitis; se dan tres procesos fisiopatológicos interrelacionados:

1. Alteración de la permeabilidad capilar, con lo que se promueve la salida de líquido hacia los tejidos.
2. Alteración en el funcionamiento normal de los órganos (sobre todo el sistema nervioso central y el pulmón).
3. Activación local de la coagulación.

La respuesta inmunitaria a *R. typhi* incluye la producción de anticuerpos contra proteínas externas de membrana y respuesta celular mediada por linfocitos T (LT) citotóxicos y *natural killer* (NK).<sup>13</sup>

**Manifestaciones clínicas.** Por lo general, son similares a las del tifus epidémico, aunque tienden a ser menos intensas. Inicia con un periodo prodrómico que dura uno a tres días, con síntomas como cefalea, mioartralgias, astenia y náusea.<sup>1-12</sup> En la bibliografía clásica se describe la tríada constituida por fiebre, cefalea y exantema, aunque cabe destacar que no es específica, diversas enfermedades pueden inducir esta tríada, incluyendo otras enfermedades rickettsiales, dengue y chikunguña. El exantema aparece al final de la primera semana en buena proporción de los casos, es de tipo maculopapular en el tronco y después se disemina periféricamente a las extremidades, sin afectar las palmas, las plantas ni la cara; su evolución y distribución



es variable, y en 10% de los casos se acompaña de petequias. Puede ocurrir también hepato y esplenomegalia. Entre los datos de laboratorio, se puede encontrar anemia, leucopenia, leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, elevación del tiempo de tromboplastina, incremento de azoados en 86% (de forma característica se observa nefritis intersticial multifocal perivascular), hiponatremia, elevación de creatincinasa, hipertransaminasemia en 75%, aumento de gamma glutamil transpeptidasa. De forma menos frecuente se aprecia patrón colestásico, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia; en pocas ocasiones hay ictericia, principalmente en pacientes alcohólicos o con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, talasemias u otras hemoglobinopatías. El líquido cefalorraquídeo tiende a mantenerse normal, aun cuando existen alteraciones del sistema nervioso central, a veces ocurre pleocitosis o hiperproteínoorraquia.<sup>15</sup> Pueden manifestarse cuadros muy agresivos como fiebre ictericohemorrágica. Se comunicó el caso de un hombre de 22 años, bisexual, alcohólico, promiscuo, en contacto con perros, con cuadro de un mes con pérdida ponderal de 9 kg, náusea, vómito, lipotimia, diarrea, ictericia severa, coluria, acolia, fiebre, dolor abdominal, astenia, adinamia, malestar general, hepatoesplenomegalia, elevación de enzimas hepáticas y bilirrubinas y sin respuesta al tratamiento de elección con doxiciclina.<sup>16</sup> Otra forma de manifestación muy importante es la neumonía, en la que el paciente tiene tos, hemoptisis, fiebre y disnea; radiográficamente, 25% muestra patrón alveolar con o sin derrame pleural que suele ser mínimo y se atribuye a aumento de permeabilidad vascular e inflamación alveolar.<sup>17</sup> Las complicaciones son raras, en general se considera benigno, aunque puede ocasionar sordera, afección neurológica (convulsiones, ataxia, estupor), insuficiencia respiratoria y renal, miocarditis, artritis, tromboembolia pulmonar, endocarditis, lesión retiniana, meningoencefalitis, parotiditis, pleuropericarditis,

pseudooclusión intestinal, rotura esplénica, necrosis distal de dedos, lóbulos de orejas y genitales.<sup>7,17</sup> Las complicaciones órgano específicas (neumonitis, hepatitis, meningoencefalitis, insuficiencia renal) ocurren en menos de 10%, y los casos graves (choque resistente, dificultad respiratoria, insuficiencia multiorgánica, diátesis hemorrágica o afectación neurológica grave) en menos de 5%; la mortalidad mundial es de 0 a 1%.<sup>7</sup>

### Diagnóstico

El método diagnóstico más utilizado en las rickettsiosis son las pruebas serológicas. Los anticuerpos se detectan 10 días después del inicio de los síntomas, y tienen pico entre las 3 y 4 semanas,<sup>7</sup> por ello el tratamiento antibiótico debe iniciarse ante la sospecha sin esperar confirmación. Entre las técnicas serológicas usadas se encuentran la fijación del complemento, microaglutinación, ELISA, etcétera. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la técnica más utilizada para su diagnóstico debido a que la producción de anticuerpos en un paciente afectado de rickettsiosis puede tardar varias semanas. Se debe obtener suero en el momento agudo de la enfermedad y en la fase de convalecencia (con un mínimo de dos semanas del inicio de la enfermedad). Dado que la prevalencia de anticuerpos en la población sana puede ser elevada en áreas endémicas, una sola titulación no debe considerarse, por sí sola, diagnóstico de infección activa; por ello la confirmación del diagnóstico de rickettsiosis requiere seroconversión (pasar de la ausencia de anticuerpos contra la enfermedad a la existencia de los mismos) o serorrefuerzo (aumento mínimo de cuatro veces el título entre el primer suero y el de convalecencia). En el contexto de un síndrome clínico compatible con rickettsiosis, la determinación de anticuerpos de tipo IgM puede ser muy sugerente de este padecimiento; aunque también se debe considerar que la detección de anticuerpos de tipo IgM puede ser un falso positivo por la

presencia de factores reumatoides tipo IgM y otras múltiples reacciones cruzadas.<sup>1,7</sup> Además, se tiene el inconveniente de que no permite diferenciar a la especie específica causante del cuadro clínico. Los valores de referencia para el diagnóstico de tifo endémico se han establecido en concentraciones de IgM >32 o IgG >128, o como ya se mencionó, una elevación de cuatro veces el valor inicial. En el Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de México, considerado de referencia para los autores, se envían 2.5 mL de suero en un plazo no mayor de 8 horas a partir de la sospecha, entre cuyas características se incluye que no debe ser lipémico, hemolizado o contaminado, con temperatura de 2 a 8°C, y el resultado se reporta a las tres semanas, de acuerdo con la NOM (Norma Oficial Mexicana) 032-SSA-2010 “Para vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector”.

**Diagnóstico diferencial**

Dada la inespecificidad de los síntomas que ocasiona esta enfermedad el diagnóstico diferencial es amplio, por lo que se debe considerar en este apartado a otras rickettsiosis, síndrome de choque tóxico, meningococcemia, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, leptospirosis, viriasis exantemáticas, síndrome mononucleósico atípico, enfermedad de Kawasaki, dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, infección por enterovirus, arenavirus y hantavirus.

**Tratamiento**

Al tratarse de un organismo intracelular obligado, la susceptibilidad a antibióticos es difícil. El tratamiento de elección son tetraciclinas como la doxiciclina, a dosis de 100 mg cada 12 horas por 7 a 14 días; en personas que pesan menos de 45 kg se administran 0.9 mg/kg/día divididos en dos tomas. El tratamiento alternativo es cloranfenicol

50 mg/kg/día dividido en cuatro tomas, máximo 2 g. La defervescencia se observa en 2.89 días con doxiciclina, 4.23 con ciprofloxacino y 4 con cloranfenicol. La doxiciclina está contraindicada en el embarazo ya que produce anomalías dentales antes de las 16 semanas de gestación, fotosensibilidad, intolerancia gástrica, hepatotoxicidad y pancreatitis.

**Tifus epidémico**

Se manifiesta principalmente como brotes o en epidemias, y se favorece su transmisión en situaciones de hambruna, hacinamiento, desastres naturales y guerras. Es común en Sudamérica, África y Asia. Ocurre en temporada de frío, cuando las personas utilizan ropa gruesa, viven en hacinamiento e inadecuadas condiciones sanitarias que inducen la proliferación de piojos. En México se han reportado más de 5,000 casos entre 2010 y 2014, de los que 90% se notificaron en 2010, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología. Las entidades donde más casos se observaron fueron Nuevo León, Michoacán, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora, como se describe en el **Cuadro 2**.

**Cuadro 2.** Entidades federativas de México con mayor incidencia de tifo epidémico entre 2010 y 2014

Entidad federativa	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Baja California Sur	376	8	6	0	0	390
Michoacán	2,310	69	15	17	1	2,412
Nuevo León	2,574	6	4	0	2	2,586
Sinaloa	0	9	2	25	7	43
Sonora	0	5	2	1	0	8
Otras entidades	0	2	2	1	5	10
Total	5,260	99	31	44	15	5,449

Fuente: realizado a partir de los anuarios de morbilidad 2010-2014 de la SUIVE/DGE.

### Etiología y patogenia

El tifo epidémico es ocasionado por *R. prowazekii*, que se trasmite mediante el piojo corporal (*Pediculus humanus corporis*), que se infecta al alimentarse de una persona rickettsiémica, que posteriormente lo transmitirá a otras personas (**Figura 2**).

Para su transmisión se requiere un estrecho contacto personal o con ropa en la que se encuentre el piojo. Las rickettsias se multiplican dentro del epitelio intestinal y se liberan con las heces; la infección es transmitida por contaminación en la zona de la mordida con las heces del piojo. El piojo infectado fallece a las dos o tres semanas por obstrucción del tubo digestivo y, al contrario que *R. typhi*, no transmite las rickettsias a su descendencia, lo que confiere a esta enfermedad su carácter epidémico. La persona infectada mantendrá de por vida algunas rickettsias, que pueden replicarse posteriormente en situaciones concretas (inmunodepresión, inanición, etc.).<sup>13,18,19</sup>

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos son variados y dependen del órgano afectado, comienzan de forma abrupta tras un periodo de incubación de una



**Figura 2.** Piojo corporal transmisor del tifo epidémico.

semana, manifestándose con fiebre elevada mantenida, cefalea y artromialgias. El exantema suele aparecer en torno al quinto día en las áreas axilares y el tronco para después extenderse a las extremidades, es maculopapular confluyente (raramente purpúrico) y no afecta las palmas ni las plantas. Otras manifestaciones clínicas encontradas son tos, calosfríos, anorexia, vómito, dolor abdominal, crisis convulsivas, ataxia, fotofobia, hepato-esplenomegalia, ictericia, conjuntivitis, confusión, entre otras. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la neumonitis y las complicaciones neurológicas (meningoencefalitis y coma). La recuperación en casos no complicados se produce en torno a los 14 días. La mortalidad puede llegar a 40%. El **Cuadro 3** muestra una tabla comparativa de las manifestaciones clínicas del tifo endémico y el epidémico.

**Cuadro 3.** Frecuencia comparativa de síntomas y signos del tifo endémico y el epidémico

Síntoma/signo	Frecuencia en tifo endémico (%)	Frecuencia en tifo epidémico (%)
Fiebre	100	100
Escalofríos	81	60-82
Artromialgias	77.8	
Cefalea	71.1	70-80
Exantema	62.5	2-70
Odinofagia	29.8	
Hepatomegalia	29.8	13-24
Tos	25	35-80
Esplenomegalia	24	
Náuseas-vómitos	23	
Diarrea	5.7	
Somnolencia	4.8	
Adenopatías	1.9	
Ictericia		3-17
Conjuntivitis		45-53

Fuente: realizado a partir de los datos de Mercado y Bernabeu-Segura.

### Diagnóstico

El diagnóstico de las rickettsiosis es serológico. La inmunofluorescencia indirecta es la prueba diagnóstica de elección, en la que se considera diagnóstica la titulación >1:64 con elevación posterior cuatro veces su valor inicial o títulos superiores a 1:256 en agudo. La técnica de Western Immunoblot se utiliza para confirmar casos selectos cuando la inmunofluorescencia indirecta no es concluyente.

### Tratamiento

El tratamiento de elección es doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas, o tetraciclina 25-50 µg/kg/día dividida en cuatro tomas, el cual se debe mantener durante al menos tres días después de la desaparición de los síntomas. Se recomienda como alternativa el cloranfenicol a dosis de 60-75 µg/kg/día dividida en cuatro tomas durante el mismo periodo que los anteriores, igualmente se considera a la ciprofloxacina una alternativa terapéutica.

### Rickettsiosis tipo fiebres manchadas de las Montañas Rocosas

Es una infección producida por *Rickettsia rickettsii*, cocobacilo polimorfo perteneciente a la familia *Rickettsiaceae*. Gramnegativo, intracelular obligado. La enfermedad es llamada así por haber sido descrita por primera vez en las Montañas Rocosas de Estados Unidos, y se ha reportado en Canadá, México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina, recibiendo distintos nombres según su ubicación geográfica, como fiebre manchada brasileña y fiebre de Tobia en Colombia.<sup>11</sup>

### Ciclo natural de *Rickettsia rickettsii*

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una zoonosis y las garrapatas su principal

reservorio, las cuales varían en distintas zonas geográficas; *Dermacentor andersoni*, la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas, y *Dermacentor variabilis*, la garrapata del perro, son los principales vectores. El ciclo de vida de las garrapatas tiene tres etapas: larvas que salen de huevos, ninfas que se desarrollan a partir de larvas y los adultos. Cada una de estas formas permanece unida al huésped, alimentándose de su sangre por unos pocos días. *R. rickettsii* puede estar en cualquiera de las tres etapas del ciclo de vida de las garrapatas, incluso en los huevos. Puede transmitirse en las formas inmaduras a las adultas (transmisión transtestado) y de una garrapata a su descendencia (transmisión transovárica). Estos mecanismos le permiten a la bacteria sobrevivir en la naturaleza por periodos prolongados y le confieren mayor longevidad y resistencia al medio ambiente, pero la infección afecta negativamente a la garrapata huésped. Otro aspecto importante es el llamado fenómeno de interferencia, que afecta la distribución de la rickettsias en las garrapatas y consiste en que una vez que la garrapata se infecta con una especie de *Rickettsia* queda protegida contra otras. Este fenómeno causado por competencia entre las bacterias por el microambiente del parásito previene la adquisición y transmisión de más especies de rickettsias.<sup>11</sup> Los principales reservorios naturales de las garrapatas vectores de *R. rickettsii* son mamíferos pequeños, ganado y particularmente perros que suelen recuperarse espontáneamente de una infección rickettsial.<sup>11</sup>

### Epidemiología

Se consideran factores de riesgo la cacería con contacto con zarigüeyas, ardillas voladoras, tlacuaches y venados de cola blanca parasitados con garrapatas. Rara vez los enfermos recuerdan picaduras o prurito, y por tanto la inoculación por el vector pasa inadvertida. También se consideran factores de riesgo: edad avanzada, retraso de 5 días de inicio de antibióticos, alcoholismo, depresión, déficit de glucosa 6



fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, enfermedad renal crónica, hipoalbuminemia, hipocalemia y administración de trimetoprim sulfametoxazol.<sup>13</sup>

### Patogenia

Cuando *R. rickettsii* ingresa al huésped después de ser inyectada desde las glándulas salivales de la garrapata durante su alimentación, lo hace por los vasos linfáticos y sanguíneos hasta alcanzar las células endoteliales.<sup>11</sup> Después de entrar en la célula, la bacteria se propaga de una célula a otra al atravesar las membranas celulares sin causar daño por reclutamiento y polimerización de filamentos de actina de la célula huésped. La rápida expansión intercelular explica por qué rara vez la bacteria se acumula en una única célula.<sup>11</sup> La bacteria infecta las células endoteliales de los vasos de pequeño y mediano tamaño causando vasculitis, que es el mecanismo de la mayor parte de las manifestaciones clínicas, y conduce a microhemorragias, aumento de permeabilidad vascular, edema, activación de los mecanismos humorales con inflamación y la cascada de coagulación.

### Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación va de dos días a dos semanas. Inicia con cefalea, calosfríos, fiebre bifásica que dura dos a tres semanas, mialgias, náusea y vómito.<sup>11,14,20</sup>

Se forma una úlcera o escara en el sitio del inóculo (mancha negra o *tache noir*) debido a reproducción de bacterias en el interior de células endoteliales con necrosis en dermis, epidermis y edema perivascular.<sup>11,14</sup>

La tríada clásica consiste en fiebre, cefalea y exantema, los cuales a menudo inician súbitamente. Esta tríada rara vez aparece en las primeras fases de la infección, incluso puede

no ocurrir. La proporción de pacientes con la tríada aumenta de menos de 5% en los primeros tres días a 60-70% en la segunda semana de la exposición. La fiebre y la cefalea casi siempre están presentes.<sup>11,14,20</sup> El exantema puede estar ausente en fases tempranas (de 14% el primer día a 49% al tercer día), en la mayoría de los casos se desarrolla entre el tercer y quinto días. Como la base fisiopatológica de la erupción es la vasculitis de pequeños vasos, a medida que ésta empeora, el brote cutáneo también. En las primeras fases la erupción es macular no pruriginosa; más tarde se vuelve papular y en raras ocasiones aparecen hemorragias e incluso áreas de necrosis o gangrena cutánea. La progresión centrípeta desde muñecas y tobillos hacia el tronco se produce en una minoría de casos. La afectación palmo-plantar es característica, pero puede estar ausente o aparecer en las últimas fases de la enfermedad. Puede haber daño genital. En 10% de los casos no hay exantema, lo que dificulta el diagnóstico.<sup>14,20</sup>

Como la vasculitis es generalizada hay síntomas sistémicos, malestar, fotofobia, mialgias y artralgias.<sup>11</sup> Las manifestaciones gastrointestinales incluyen vómito, dolor abdominal y diarrea, lo que puede incluso confundirse con colecistitis o apendicitis.<sup>11</sup> Se han reportado casos de choque séptico, insuficiencia renal y síndrome ictérico con hepatoesplenomegalia asociado con exantema maculopapular y petequias.<sup>20</sup>

En el sistema nervioso central también hay alteraciones, puede haber focalización, crisis convulsivas, confusión, meningismo, meningoencefalitis e hiperreflexia, y en el corazón, pericarditis y miocarditis. Puede ocurrir insuficiencia respiratoria y cardíaca, elevando la presión en cuña de la arteria pulmonar con ecocardiograma normal que sugiera edema pulmonar no cardiogénico. Puede haber infarto agudo de miocardio, arritmias y bloqueo cardíaco; así como tos, disnea, inyección conjuntival,

papiledema, hemorragias retinianas, insuficiencia renal aguda y gangrena digital.

Los estudios de laboratorio demuestran hiperazoemia, trombocitopenia por secuestro y destrucción en la microcirculación, y elevación de transaminasas; el conteo de leucocitos puede ser normal, alto o bajo; hay hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina. El líquido cefalorraquídeo indica pleocitosis linfocitaria e hiperproteínorraquia. En el electroencefalograma se encuentran alteraciones corticales no focales.<sup>11</sup> Son marcadores de gravedad la hiperazoemia y la elevación de enzimas musculares como creatincinasa.

### Diagnóstico

Las manifestaciones son inespecíficas; se basa en las características clínicas y condiciones epidemiológicas. Es un diferencial en fiebre de origen desconocido en regiones endémicas. Se confunde con infección viral, meningococcemia, sarampión, leptospirosis, mononucleosis, infección estreptocócica y reacciones medicamentosas, dengue y chikunguña. Las pruebas serológicas son el método más práctico y específico para confirmar, pero los títulos diagnósticos aparecen en 7 a 10 días.<sup>11</sup> De las pruebas serológicas disponibles, la inmunofluorescencia indirecta es el mejor método y está ampliamente disponible. La sensibilidad es baja en los primeros 10 a 12 días y aumenta a 94% cuando se hace en la fase de convalecencia 14 a 21 días después. Se debe tener en cuenta que el tratamiento temprano puede bloquear o suprimir la aparición de anticuerpos en la convalecencia. Requiere títulos de al menos 1:64. La inmunofluorescencia no puede distinguir entre los diferentes miembros de las familias de *Rickettsia*. La prueba de Weil-Felix que detecta anticuerpos de reacción cruzada contra los antígenos de *Proteus vulgaris* (OX2 y OX19) es poco

sensible y específica. Los hemocultivos son muy sensibles y específicos, sólo disponibles en investigación.<sup>11</sup> Las pruebas de inmunofluorescencia directa o inmunoperoxidasa pueden realizarse en especímenes tisulares fijados en formol. La sensibilidad de la inmunofluorescencia directa para detectar *R. rickettsii* en biopsias de piel es de 70%, aproximadamente, con especificidad de 100%; sin embargo, estas pruebas tampoco están ampliamente disponibles y debido a que no cuentan con suficiente sensibilidad, un resultado negativo no se puede utilizar para excluir el diagnóstico. La amplificación del ADN por PCR ha facilitado el diagnóstico en casos agudos utilizando varios protocolos que varían en especificidad y sensibilidad. Algunos problemas de la prueba es que sólo está disponible en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y laboratorios de investigación, no está estandarizada y su sensibilidad y especificidad varían entre ensayos. El tratamiento con doxiciclina puede disminuir la sensibilidad de la PCR. A pesar de esto, es el método más útil para detectar el agente causal en la fiebre manchada, especialmente en muestras de tejido, debido al escaso número de rickettsias que circula en sangre. La PCR amplifica los genes que codifican las proteínas de membrana externa de las rickettsias y la proteína antigénica conocida como 17kDa con resultados positivos.<sup>11,20</sup>

### Tratamiento

El antibiótico es esencial para prevenir complicaciones y muerte, por tanto, debe iniciarse aún sin confirmar el diagnóstico, ya que el retraso en el inicio del tratamiento empírico se asocia con mayor riesgo de mortalidad. El inicio antes de cinco días disminuye la mortalidad 6.5 vs 23% con tratamiento después de cinco días. El tratamiento empírico se justifica en residentes o viajeros a zonas endémicas con síntomas sugerentes. La doxiciclina es el tratamiento de elección, exceptuando a los alérgicos y embarazadas, la decisión



es riesgo/beneficio. La alternativa en el embarazo es el cloranfenicol 50 mg/kg/día fraccionado en cuatro dosis. La doxiciclina puede prescribirse en embarazo a término porque el riesgo de daño al producto es mínimo y la única alternativa, el cloranfenicol, causa el síndrome del niño gris. Es una alternativa segura en el primer y segundo trimestres porque en esas etapas la doxiciclina tiene efectos secundarios en el tejido óseo fetal y el desarrollo dental. La doxiciclina en niños se asocia con manchas dentales, es elección en este grupo de edad. Aunque es bacteriostática, los estudios *in vitro* y en modelos animales sugieren que el cloranfenicol es menos efectivo. La dosis recomendada de doxiciclina es 100 mg c/12 horas y la duración óptima del tratamiento no está bien establecida, en general debe continuarse al menos tres días después de la disminución de los síntomas. La mayoría se cura con 5 a 7 días de antibióticos y casi todos mejoran en los primeros dos o tres días, aunque en insuficiencia multiorgánica pueden tardar más tiempo. Otros autores sugieren un tratamiento total de 7 a 10 días.<sup>11,21</sup>

La enfermedad clínicamente leve puede tratarse de manera ambulatoria. Cuando es más grave o el paciente no tolera la terapia oral, debe hospitalizarse. La enfermedad grave se vincula con alteración del estado mental u otros signos y síntomas neurológicos, azoemia, trombocitopenia grave e inestabilidad vascular. En estudios epidemiológicos se han encontrado factores que se relacionan con mayor riesgo de resultados adversos, como el sexo masculino, edad mayor a 40 años, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, síntomas neurológicos e insuficiencia renal y hepática.<sup>22-25</sup>

#### Otros tipos de fiebres manchadas por agentes distintos a *Rickettsia rickettsii*

##### *Fiebre macular o manchada del Mediterráneo*

Por *Rickettsia conorii*, descrita en Túnez en 1920. Se ha encontrado en África subsahariana, India,

Mar Negro y el Mediterráneo. Es transmitida por garrapatas que afectan roedores salvajes y perros. Aparece en el tronco, las extremidades y la cara. Causa un cuadro clínico similar a la fiebre manchada de las Montañas Rocosas por *Rickettsia rickettsii* pero más leve. Los pacientes manifiestan escara. La mortalidad es de 2.5%.<sup>14</sup> *Rickettsia conorii israelensis* causa la fiebre manchada israelí. *Rickettsia conorii caspia* causa la fiebre de Astracán.

##### *Fiebre manchada japonesa u oriental*

Por *Rickettsia japonica*, endémica del sur de Japón. Fue descrita en 1984. Es una rickettsiosis tipo fiebre manchada típica. Puede ocasionar encefalitis.

#### Otros tipos de tifus

##### *Tifus por garrapatas asiáticas*

Rickettsiosis concomitante con linfangitis. Aparece en Siberia y Mongolia, por ello también se le llama tifus por garrapatas siberianas. Los reservorios son roedores y perros. *Rickettsia sibirica* es el agente causal; fue aislada de la garrapata *Hyalomma asiática*, recogida en el área de Alashian de Mongolia en 1991. Desde entonces esta cepa emergente se ha detectado en otras especies de *Hyalomma* como *H. truncatum* y *H. excavatum* en diferentes zonas del mundo.

##### *Tifus de las garrapatas de Queensland*

Se identificó en 1946 en Australia oriental. El agente causal es *R. australis* y es transmitida por *Ixodes holocyclus*. El periodo de incubación varía de cuatro a siete días, con intervalo de 3 a 18 días. La picadura puede convertirse en una lesión ulcerada y necrosada. Es de inicio súbito; causa fiebre elevada, cefalea, mialgias, erupción maculopapular o vesicular o purpúrica. A menu-



do se halla costra y linfadenopatía. Hay síntomas de afección del sistema nervioso central. Dura de 6 a 10 días sin tratamiento.<sup>26,27</sup>

Se detectó una enfermedad similar en la isla Flinders (Tasmania) por *R. honei*.

## REFERENCIAS

1. Mercado UMC. Rickettsiosis. Historia y actualidades. *Enf Inf Microbiol* 2010;30:25-31.
2. Navarro CA, Amores VP, Romero CA, Bartolomé MT, Cuesta VE. Rickettsiosis variceliforme o viruela rickettsiósica. *Rev Clin Med Fam* 2011;4: 256-258.
3. Maurin M, Raoult D. Tifus murino. *Infectious Disease and Antimicrobial Agents. Intracellular organism. Int J Antimicrob Agents* 1997 Jun;9(1):61-70.
4. Zavala CJ, Ruiz SA, Zavala VJ. Las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas: respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. *Rev Med Chil* 2004;132:381-387.
5. Álvarez HG, Contreras S. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsi* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora 2004-2012. *Cartas al Editor. Salud Pública Méx* 2013;55:151-152.
6. Martínez MA, Padilla ZG, Solís GLP, Guevara TM. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos. *Gac Med Mex* 2005;4:309-312.
7. Oteo JA, Nava S, Sousa R, Mattar S, Venzal JM, Abarca K, et al. Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(1):54-65.
8. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2010-2014. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2014/casos/mes/080.pdf>
9. Hidalgo M, Faccini MAA, Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica* 2013;33(Supl1):161-178.
10. Bernabeu WM, Segura PF. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005;23(3):163-172.
11. Samir Díaz J, Cataño JC. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio* 2010;34:264-276.
12. Martín del Campo LA, Ascencio MA, Partida MP, Ramos RH. Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsi* en Guadalajara México. *Med int Mex* 2010;26:183-185.
13. Peniche IG, Dzul RKR, Zavala VJE, Zavala CJ. Tifo murino: Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Colomb Med* 2012;43:176-181.
14. Quintero VJC, Hidalgo M, Rodas GJD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y reemergente en Colombia. *Universitas Scientiarum* 2012;17:82-99.
15. Bolaños M, Moreno AA, Pérez Arellano JL. Tifus endémico (murino). Una enfermedad en la que pensar aquí y ahora. *Med Clin (Barc)* 2004;122(10):383-389.
16. Herrero JA, García VE, Hernández A. Infecciones por rickettsias y fiebre Q. *Medicine* 2010;10:3881-3885.
17. García Acosta J, Aguilar García CR. Tifus murino o endémico. *Med Int Mex* 2015;31:485-490.
18. Sanfilippó BJ. Algunas enfermedades y epidemias en torno a la Revolución Mexicana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(2):163-166.
19. Laval E. Epidemia de tifus exantemático en Chile (1932-1939). *Rev Chilena Infectol* 2013;30(3):313-316.
20. García GJ, Garcidiego FP, Mendoza AR, Espinoza AL. Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma. *An Med (Mex)* 2007;52:198-205.
21. Mendoza Aguilar R, Espinosa Aguilar L, Moreno Sánchez, Rábago Arredondo J. Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma. *Anales Médicos (Asociación Médica Centro Médico ABC)* 2007;52(4):178-205.
22. Ramal AC, Díaz DE, López T. Rickettsiosis: enfermedad emergente en Loreto. Evidencia serológica de 20 casos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2007;24(1).
23. Nicolás Sánchez FJ, Ribes Amoros I, Cervera del Pino M, Serrat Nuevo RM, Bestard J, Cabau Rubies J. Neumonía cavitada por tifus murino. *An Med Interna (Madrid) en Cartas al Editor* 2008;25(1):46-47.
24. Morón CC. Tifus exantemático: enfermedad reemergente en el Perú. *Rev Med Exp* 1999;XV(1-2).
25. Pérez Fajardo G, Dávila Ramos M, Escobedo Palau J. Fallo multiorgánico como manifestación del tifus murino. Síndrome febril sin foco en adultos. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 21:87-91.
26. Mutz I. Las infecciones emergentes transmitidas por garrapatas. *Ann Nestlé* 2009;67:123-134.
27. Jaramillo Ramírez HJ, Rodríguez M. Rickettsiosis. Presentación de 2 casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California. *Med Int Mex* 2010;26(2):180-182.



## Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2

López-Hernández MA

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más graves y prevalentes a la fecha, y constituye una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar del gran número de fármacos que existen para el control de la diabetes muchas personas con esta afección no logran un buen control de las cifras de glucosa. La hiperglucemia es el blanco terapéutico primordial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y se han desarrollado múltiples familias de fármacos para lograr el control glucémico que evite complicaciones a corto y largo plazos. Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) son una nueva familia de fármacos que reducen la reabsorción renal de glucosa e incrementan su eliminación urinaria, disminuyendo las concentraciones de glucosa.

**PALABRAS CLAVE:** fármacos contra la diabetes, diabetes mellitus tipo 2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, homeostasia de la glucosa.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):363-371.

## Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, kidney as objective in the glycemic control of diabetes mellitus type 2.

López-Hernández MA

### Abstract

Type 2 diabetes is the most important and prevalent chronic disease today, being an important morbidity and mortality cause worldwide. Despite the great number of medications for diabetes control, many people with this condition do not achieve good glycemic control. Hyperglycemia is the key therapeutic focus in diabetes mellitus management, with many drug families developed to the date for get the target glucose level for prevent the acute and long term complications of this disease. Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2) are a new drug family that reduce renal glucose reabsorption and increase the urinary glucose elimination, thus lowering the blood glucose levels.

**KEYWORDS:** diabetes therapy; type 2 diabetes mellitus; sodium glucose co-transporter; type 2 inhibitors; glucose homeostasis

División de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, ISEM, Estado de México.

**Recibido:** 23 de septiembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

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

### Este artículo debe citarse como

López-Hernández MA. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):363-371.

## ANTECEDENTES

Aunque la hiperglucemia es el blanco primordial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, varios pacientes no logran el control óptimo de las cifras de glucosa. Esta revisión examina los datos de eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus, aunque las complicaciones microvasculares como: nefropatía, retinopatía y neuropatía pueden ser motivo de incapacidad severa al ocasionar ceguera, deterioro renal progresivo y amputaciones no traumáticas. La hiperglucemia incrementa el riesgo de estas complicaciones microvasculares y su control disminuye dicho riesgo. La adiposopatía, que es el incremento del balance calórico positivo que lleva a la hipertrofia de adipocitos, acumulación de grasa visceral, lipotoxicidad y la subsecuente respuesta endocrina e inmunitaria alterada del tejido adiposo, es a menudo el promotor inicial de la resistencia a la insulina y de esta manera de la hiperglucemia.<sup>1</sup>

Una vez que se han incrementado las concentraciones de glucosa sérica, la hiperglucemia crónica por sí misma puede dificultar el control al promover la resistencia a la insulina y alterar la función de la célula beta pancreática, esto a través de la reducción de supervivencia de la célula beta, disminuyendo la transcripción del gen de la insulina y la síntesis y secreción de insulina a través de un proceso denominado glucotoxicidad.<sup>2,3</sup>

A la fecha se cuenta con un vasto arsenal terapéutico para el manejo de la diabetes, con fármacos con múltiples dianas terapéuticas que tienen como meta fundamental el control glucémico, el cual se ha asociado con retraso en la aparición de las complicaciones crónicas de

la diabetes mellitus.<sup>4-11</sup> Algunos estudios no son concluyentes al demostrar la eficacia del control intensivo de la glucemia comparado con el control estándar en cuanto a la reducción de la enfermedad macrovascular en diabetes mellitus tipo 2.<sup>12-14</sup>

La interpretación de los datos existentes es que el potencial del control intensivo contra el control menos estricto de la glucemia depende del mecanismo de acción del agente farmacológico que se prescriba, además de la velocidad de control de la glucemia. El mayor potencial de beneficios en enfermedad cardiovascular parece ocurrir con fármacos con efectos más favorables en los factores de riesgo cardiovascular y menor potencial de causar hipoglucemia.

La meta de control de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y de la Federación Internacional de Diabetes es menos de 7%.<sup>15-17</sup>

Las modificaciones en el estilo de vida, como las intervenciones en nutrición y actividad física, son importantes para el control glucémico y la salud en general de los pacientes con diabetes mellitus. La gran mayoría de los pacientes requieren, además de las modificaciones en el estilo de vida, fármacos que disminuyan las concentraciones de glucosa sérica.

Con el desarrollo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, el riñón se ha reconocido como un órgano blanco en el manejo de la diabetes mellitus.

### Reabsorción tubular de glucosa

Las funciones clave en el riñón que ayudan a mantener la homeostasia de la glucosa involucran a la gluconeogénesis, la captación de glucosa procedente de la circulación y la reab-



sorción de glucosa del filtrado glomerular. Si se considera una concentración de glucosa de 100 mg/dL, y una tasa de filtrado glomerular normal de aproximadamente 180 litros diarios, los individuos sanos filtran alrededor de 180 g al día de glucosa. Casi toda la glucosa es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal y regresada a la circulación, esto a través de un proceso tan eficaz que en la orina en sujetos sanos no se excreta nada de glucosa. Este sistema es altamente eficiente y permite la conservación de glucosa, que es una fuente valiosa de energía. Los riñones producen a través de la gluconeogénesis 15 a 55 g de glucosa al día y metabolizan 25 a 35 g de ésta diariamente. La reabsorción renal de glucosa es el mecanismo primario mediante el cual los riñones influyen en la homeostasia de la glucosa.<sup>18</sup>

Para la recuperación de glucosa en el filtrado, el riñón utiliza dos tipos de proteínas transportadoras unidas a la membrana: SGLT, que son importadores de sodio y glucosa, y GLUT, que son proteínas uniportadoras de glucosa. La reabsorción de glucosa en el filtrado glomerular ocurre a través de SGLT en el túbulo contorneado proximal, en un proceso que es independiente de insulina. Aproximadamente 90% del filtrado renal de glucosa es reabsorbido en el primer segmento, denominado S1, del túbulo contorneado proximal, mediante SGLT2, un transportador de baja afinidad y alta capacidad; y el restante 10% se reabsorbe en el segmento distal, denominado S3, mediante SGLT1, que es un transportador de alta afinidad y baja capacidad.<sup>19,20</sup>

En el riñón, SGLT2 y SGLT1 están localizados en la superficie luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. SGLT2 se expresa de manera menor en otros órganos, incluido el hígado. Mientras que SGLT1 se expresa extensamente en el intestino delgado, donde tiene un papel importante en la absorción de glucosa.<sup>20</sup>

La glucosa reabsorbida en el túbulo contorneado proximal retorna a la circulación a través de GLUT2 en el segmento S1/S2, y a través de GLUT1 en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal. Esto mediante un proceso pasivo que no requiere ingreso de energía.

La cantidad de glucosa filtrada en el riñón se incrementa en forma lineal con la glucemia plasmática hasta que el transporte máximo de glucosa se alcanza. Una vez que esto ocurre, el sistema se satura y el exceso de glucosa permanece en el filtrado y es excretado en la orina. En sujetos sanos, el transporte máximo de glucosa es equivalente a una tasa de filtración de 260 a 350 mg/min. La concentración de glucosa plasmática a la que se alcanza el transporte máximo de glucosa es llamada umbral renal, y ocurre aproximadamente a los 200 mg/dL. Este umbral puede cambiar entre nefronas individuales, debido a variaciones en su actividad y capacidad de reabsorción.<sup>21,22</sup>

### Manejo de la glucosa renal en la diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el manejo de la glucosa por el riñón se encuentra alterada, con incremento del transporte máximo de glucosa y excreción de ésta por la orina. El transporte máximo de glucosa puede aumentar 20% o más en pacientes con diabetes mellitus comparados con sujetos sanos.<sup>23</sup> Además, la expresión de GLUT2 y SGLT2 puede estar intensificada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>24,25</sup> Este proceso puede considerarse una mala adaptación en la que estos receptores atenúan la glucosuria, como resultado del incremento en la reabsorción de glucosa y la subsecuente acentuación de la hiperglucemia. La inhibición de este ciclo induciría mayor excreción de la glucosa a través de la orina y reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa.<sup>26</sup>

### La reabsorción renal de glucosa como diana de los inhibidores de SGLT2

La inhibición de SGLT2 constituye una opción atractiva para el tratamiento de la diabetes. Los inhibidores de SGLT2 reducen el transporte máximo de glucosa, de modo que se reabsorba menos glucosa en el túbulo contorneado proximal; también disminuyen el umbral renal de glucosa, por lo que la excreción urinaria de glucosa ocurre con menores concentraciones de glucosa en plasma. El resultado neto es un incremento en la glucosuria y un decremento en la glucemia. Además de contribuir potencialmente a la disminución de los síntomas de hiperglucemia y complicaciones de la diabetes mellitus, la normalización de las concentraciones plasmáticas de glucosa puede reducir los efectos adversos de la glucotoxicidad, la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis, y potencialmente mejorar la función de la célula beta pancreática.<sup>27</sup>

### Inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa tipo 2

La florizina es un glucósido que se encuentra en forma natural en varias plantas, como la corteza de la raíz del manzano y otros árboles frutales, y es el prototipo de los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2. La florizina se aisló en el siglo XIX; la investigación mostró evidencia de que alteraba la excreción renal de glucosa y podía mejorar el control glucémico.<sup>28,29</sup>

Estudios realizados en la década de 1950 revelaron que la florizina bloqueaba el transporte de glucosa en varios tejidos, incluidos el riñón y el intestino delgado,<sup>30</sup> y se encontró de forma subsecuente que esto se debía a la inhibición de las proteínas SGLT. La florizina es un potente inhibidor de SGLT1 y de SGLT2, pero con mayor afinidad por SGLT2.<sup>28</sup> Durante las investigacio-

nes efectuadas en la década de 1980 se encontró que la excreción de glucosa en orina era efectiva para reducir la hiperglucemia mediante un mecanismo independiente de insulina, sin causar hipoglucemia.<sup>31,32</sup> Los estudios en animales también demostraron que la florizina incrementaba la sensibilidad a la insulina sin afectar la acción de ésta en controles sanos, y que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina regresaban tras la suspensión de la florizina.<sup>31</sup>

La florizina no pudo usarse para desarrollar un agente terapéutico, por su baja selectividad para SGLT2, y dio como resultado la inhibición de SGLT1 y de SGLT2. Al expresarse SGLT1 primariamente en el intestino delgado, en donde es responsable de la absorción de glucosa y galactosa procedentes de la dieta, la inhibición de SGLT1 puede condicionar efectos gastrointestinales adversos, como diarrea, deshidratación y malabsorción. En segundo lugar, la florizina tiene baja biodisponibilidad por vía oral y es transformada en fletina por las glucosidasas intestinales, la cual es un potente inhibidor de GLUT1, que puede interferir con la captación de glucosa en varios tejidos como el sistema nervioso central.

La investigación subsecuente se enfocó en derivados de la florizina, componentes glucósidos -O o -C con mayor estabilidad, mejor biodisponibilidad y más selectividad de SGLT2. El primer inhibidor de SGLT2 reportado fue T1095, una prodroga que era convertida en el hígado a su forma activa T1095A.<sup>33</sup> Aunque T-1095 mostró mayor selectividad para SGLT2 y un efecto glucosúrico dependiente de la dosis en los estudios preclínicos, su inhibición no selectiva de SGLT1 llevó a su suspensión. Otros O-glucósidos, como la sergliflozina fueron descontinuados durante la fase 2 de los estudios. La investigación se enfocó entonces en los componentes C-glucósidos, que tenían la ventaja de mayor estabilidad metabólica.



### Dapagliflozina

La dapagliflozina fue aprobada en la Unión Europea en 2012. Estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demuestran que reduce los valores de hemoglobina glucosilada y glucemia de ayuno en forma significativa, con pruebas a largo plazo (más de 100 semanas) que apoyan su eficacia sostenida.<sup>34-36</sup>

La monoterapia con 2.5 a 50 mg de dapagliflozina al día por 12 semanas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 resultó en la excreción urinaria de 52 a 85 g de glucosa por día al final del periodo de estudio, en comparación con la pérdida de 6 g al día con placebo o metformina.<sup>37</sup> La dapagliflozina también demostró la reducción de peso corporal, con pérdida de 2 kg comparada con placebo.<sup>34,38</sup>

En términos de seguridad y tolerancia, la dapagliflozina se relacionó con un pequeño incremento en la incidencia de eventos de hipoglucemia leve (0 a 10%) comparada con el grupo control (1 a 9%), aunque no fue significativo.<sup>35,39,40</sup> Un estudio en el que se administró dapagliflozina combinada con insulina y menos de dos agentes antidiabéticos orales reportó tasas discretamente elevadas de eventos de hipoglucemia (56% en el grupo de dapagliflozina contra 51.8% en el grupo control).<sup>41</sup>

La dapagliflozina redujo la presión arterial sistólica aproximadamente 5 mmHg, sin incremento significativo de la frecuencia cardiaca o de hipotensión ortostática.<sup>40,41</sup> Las tasas de hipotensión, deshidratación e hipovolemia fueron similares con dapagliflozina (1-2%) y con placebo (0-1%).<sup>41</sup> El tratamiento con dapagliflozina no se relacionó con toxicidad renal aguda ni con deterioro de la función renal.<sup>42</sup>

### Canagliflozina

La canagliflozina a dosis de 50 a 300 mg una vez al día se evaluó como monoterapia en

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo<sup>43</sup> o en terapia de combinación con metformina,<sup>44-46</sup> otros antidiabéticos orales<sup>47-50</sup> o insulina.<sup>51,52</sup>

Redujo de forma significativa las concentraciones de hemoglobina glucosilada y de glucosa de ayuno respecto a la línea basal en estudios de 12 a 52 semanas de duración, con reducciones modestas del peso corporal (2.9 kg comparado con los grupos control). La presión arterial sistólica con canagliflozina sola y combinada se redujo entre 0.8 y 6.8 mmHg.

Las tasas de hipoglucemia fueron bajas y similares entre los grupos de pacientes que recibieron canagliflozina (2.6%), placebo (2.3%) o un fármaco comparador (5%). La información para prescribir de canagliflozina especifica que las tasas de hipoglucemia son más altas cuando se prescribe combinada con insulina o sulfonilureas. Las infecciones genitales micóticas fueron más altas con canagliflozina (3-15%) que con placebo (0-6%), pero de intensidad leve a moderada, y ninguna llevó a la discontinuación del estudio.<sup>43,44,46-48</sup> Al igual que con la dapagliflozina, las infecciones micóticas genitales fueron más frecuentes en mujeres. Las tasas reportadas de infecciones de las vías urinarias mostraron una tendencia similar. Ocurrieron más infecciones urinarias en el grupo de pacientes que recibieron canagliflozina (2.3 a 12%) que en los grupos con placebo o comparador (2 a 8%); los eventos fueron leves a moderados y respondieron al tratamiento estándar.<sup>43-47</sup>

### Empagliflozina

La empagliflozina a dosis de 1 a 50 mg una vez al día se evaluó como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo,<sup>53,54</sup> o en combinación con metformina,<sup>55-58</sup> otros agentes antidiabéticos orales<sup>59</sup> o terapias basadas en insulina.<sup>60</sup>

**Cuadro 1.** Cotransportadores de sodio glucosa (SGLT)

Proteína transportadora	Distribución	Función	Enfermedad asociada
SGLT1	Intestino, tráquea, riñón, corazón, cerebro, testículo, próstata	Cotransportador activo de sodio, glucosa y galactosa a través del borde en cepillo intestinal y segmento S3 del túbulo proximal del riñón	Mutaciones de SGLT1 asociadas con malabsorción congénita de glucosa y galactosa
SGLT2	Riñón, cerebro, hígado, tiroides, músculo, corazón	Cotransportador activo del sodio y la glucosa en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón	Mutaciones de SGLT2 asociadas con glucosuria renal familiar
SGLT3	Intestino, útero, pulmón, cerebro, testículo y tiroides	No es un transportador de glucosa en humanos, posiblemente es un sensor de glucosa	Desconocido
SGLT4	Intestino, riñón, hígado, cerebro, pulmón, tráquea, útero y páncreas	Desconocido	Desconocido
SGLT5	Corteza renal	Desconocido	Desconocido
SGLT6	Cerebro, riñón, médula espinal e intestino delgado	Desconocido	Desconocido

Se observó que reduce de forma significativa los valores de hemoglobina glucosilada y de glucemia de ayuno, así como el peso corporal (más de 2 kg contra placebo). La empagliflozina a dosis de 10 a 25 mg al día redujo la presión arterial sistólica en aproximadamente 2 a 5 mmHg después de 24 semanas.<sup>54,57,58</sup>

Las tasa de hipoglucemia fueron bajas con empagliflozina sola (0.4 a 1.8%) y comparables con las de placebo (0.4%) y fármacos comparadores (monoterapia con metformina, 7.1%; monoterapia con sitagliptina, 0.4%). Las tasas de hipoglucemia fueron más altas cuando la empagliflozina se combinó particularmente con insulina o sulfonilureas.<sup>59</sup>

Después de 24 semanas se reportaron infecciones urinarias en 8 a 10% de los pacientes que recibieron empagliflozina comparados con 8% de los que tomaron placebo, y las tasas de infección genital fueron de 2.3 a 2.7% para empagliflozina comparadas con 0.9% del grupo placebo.<sup>61</sup>

### Ipragliflozina

La ipragliflozina se está desarrollando actualmente en Japón. Se evaluó una dosis de 50 a 300 mg una vez al día como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo,<sup>62,63</sup> o en terapia de combinación con metformina<sup>64</sup> y otros agentes antidiabéticos orales,<sup>65</sup> y se encontró un descenso significativo de la hemoglobina glucosilada y glucemia de ayuno comparadas con placebo a las 12 y 24 semanas. La ipragliflozina como monoterapia indujo disminución de peso de 1.47 kg comparada con placebo a las 16 semanas.<sup>63</sup> Después de 12 a 16 semanas la presión arterial sistólica se redujo de 3.2 a 4.3 mmHg en el grupo tratado con ipragliflozina comparado con el de placebo.<sup>63,64</sup>

Se reportó hipoglucemia en 1 a 5.9% de los pacientes con ipragliflozina, y en 3% de los grupos de placebo o comparador.<sup>64,65</sup> Durante un estudio de 12 semanas, las infecciones urinarias fueron raras y se registraron en todos los grupos de tratamiento (placebo 6.1% contra ipragliflozina 1.4 a



6.9%).<sup>64</sup> Las infecciones genitales ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ipragliflozina que en el de placebo (3 a 4.3% contra 1.5%, respectivamente).<sup>64</sup>

Hay pocos análisis disponibles hasta el momento de otros inhibidores de SGLT2 en desarrollo clínico.

## CONCLUSIONES

Los inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa representan un abordaje novedoso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que es independiente de la secreción de insulina y la actividad de la misma. Los ensayos clínicos han apoyado la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en terapia de combinación con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o insulina. Estos fármacos tienen aplicación potencial en pacientes que son intolerantes a la metformina por efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Los inhibidores de SGLT2 mejoran el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo las cifras de HbA1c y de glucemia de ayuno, y tienen potencial para reducir discretamente el peso corporal y la presión arterial, los cuales son también objetivos terapéuticos para minimizar el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos por lo general bien tolerados, con pocos efectos adversos reportados hasta el momento. Cuando se contrastan con grupos comparadores, los eventos de hipoglucemia vinculados con inhibidores de SGLT2 son principalmente leves y no significativos desde el punto de vista estadístico. Entre los efectos adversos de estos agentes existe un incremento en el riesgo de infecciones genitales, que afectan más comúnmente a mujeres.

## REFERENCIAS

1. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "scik fat" through improving fat function with antidiabetes therapies. *Am J Cardiol* 2012;110:4B-12B.
2. Kaiser N, Leibowitz G, Neshor R. Glucotoxicity and beta cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5 5-22.
3. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;26:1185-1192.
4. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:3004-3009.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research (DCCT) group. The effect of intensive treatment of diabetes mellitus on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993;329:977-986.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:837-853.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-865.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
11. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517-523.
12. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saaditan-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events



- in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
14. Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA. Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials. *Heart Fail Clin* 2012;8:513-522.
  15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:s14-80.
  16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
  17. International Diabetes Federation. Global guidelines for type 2 diabetes. 2013. Disponible en [www.idf.org/guidelines](http://www.idf.org/guidelines). Revisado el 27 de mayo de 2014.
  18. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diab Med* 2010;27:136-142.
  19. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74:993-1026.
  20. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.
  21. Moe OW, Wright SH, Palacin M. Renal handling of organic solutes. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:214-247.
  22. Silverman M, Turner JR. Glucose transport in the renal tubule. In: Windhager, editor. *Handbook of physiology*. New York: Oxford University Press; 1992:217-238.
  23. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetics subjects. *Scan J Clin Lab Invest* 1971;28:101-109.
  24. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-3434.
  25. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol* 2001;82:105-112.
  26. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:671-681.
  27. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
  28. Eherenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-38.
  29. Withe JR Jr. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
  30. Alvarado F, Crane RK. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, *in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1962;56:170-172.
  31. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;78:1510-1515.
  32. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on *in vivo* insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987;80:1037-1044.
  33. Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T1095, an inhibitor of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999;48:1794-1800.
  34. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastein A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-2233.
  35. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ. Et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
  36. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi 10.1111/dom.12187.
  37. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
  38. Wilding JP, Norwood P, T'Joan C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-1662.
  39. Strojek K, Yoon KH, Hruva V, Elze M, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double blinded, active-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-938.
  40. Rosentrock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473-1478.
  41. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405-415.
  42. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE, Johnsson KM, Parikh S, List JL, effect of dapagliflozin on renal function. *Diabetes* 2012;61(suppl):A283(Abstract1098-P).



43. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372-382.
44. Rosenstock J, Aggarw N, Polidori D, et al. Dose ranging effects of canagliflozin, a sodium- glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-1238.
45. Wilding J, Mathieu C, Deng L, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. *Diabetologia* 2012;55(Suppl 1):S315 (abstract 766).
46. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-950.
47. Scherthamer G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin and sulphonylurea: a 52 week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2508-2515.
48. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-473.
49. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* (1995) 2013;41(2):72-84.
50. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on metformin (MET) and pioglitazone (PIO) over 52 weeks. *Diabetes* 2013; 62 (Suppl. 1): A284 (Abstract 1098-P).
51. Devinevi D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:539-545.
52. Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) added-on insulin therapy ± oral agents in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55(Suppl. 1):S314 (Abstract 764).
53. Ferranini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, et al. A phase IIb, randomized placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:721-728.
54. Roden M, Weng J, Eilbrach J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013. Doi:10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
55. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi:10.1111/dom.12185.
56. Woerle HJ, Ferranini E, Berk A, Manunebo M, Pinnetti S, Broedl UC. Safety and efficacy of empagliflozin as monotherapy or add-on to metformin in a 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61(suppl):LB13 (Abstract 49-LB).
57. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013. Doi 10.2337/dc12-2673.
58. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A282 (Abstract 1092-P).
59. Kovacs CS, Seshia V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi 10.1111/dom.12188.
60. Rosenstock, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 week improves glycemic control with weight loss in insulin. Treated type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A285(Abstract 1102-P).
61. Härin HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013. Doi:10.2337/dc 12-2673.
62. Schawartz SL, Akinlade B, Klasen S, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1219-1227.
63. Kashiwagi A, Takinami Y, Kazuta K, et al. Ipragliflozin improved glycemic control with additional benefits of reductions of body weight and blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: BRIGHTEEN Study. *Diabetologia* 2011;54 (Suppl.1):S68 (abstract 149).
64. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, Wilpshaar W, Dhanjal P, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose finding study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:403-409.
65. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Ipragliflozin reduced HbA1c and body weight in Japanese type 2 diabetes patients who have inadequate glycaemic control on sulphonylurea or pioglitazone alone. *Diabetologia* 2012;(Suppl 1):S302 (Abstract 739).

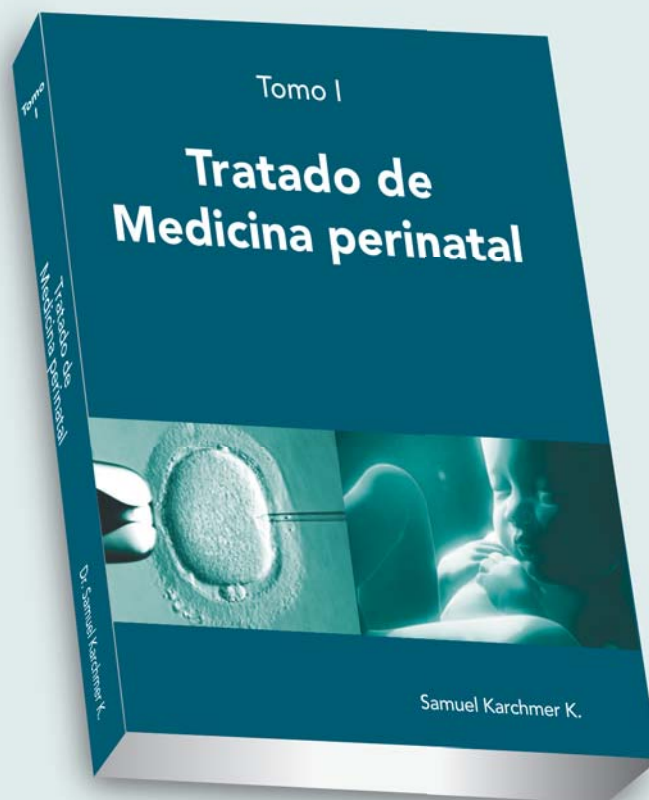
# Tratado de Medicina perinatal

Un tratado en 85 capítulos que van desde la patología propia de la gestación hasta el recién nacido sano y enfermo, pasando por los problemas médicos y quirúrgicos de la gestación, las complicaciones del parto y puerperio, la cirugía obstétrica y la medicina fetal.

Un tratado que refleja la experiencia de 128 médicos especialistas de México y Latinoamérica.

Un texto para residentes de la especialidad y de consulta para todos los vinculados con la Medicina Perinatal.

Obra en dos tomos que suman 1200 páginas.



Puede adquirirse vía electrónica a un costo de \$1,500.00, incluidos los costos de envío a cualquier parte de la República Mexicana.  
[medicinaperinatal@nietoeditores.mx](mailto:medicinaperinatal@nietoeditores.mx)



**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

**EL ANTIHIPERTENSIVO  
CON BENEFICIOS  
METABÓLICOS**

Línea  
*cardiometabólica*

**LIOMONT**  
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



Reg. 309M2014 SSA IV

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

● **Eficacia antihipertensiva ARA II  
a lo largo de 24 horas <sup>1</sup>**

● **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 Temisartán tabletas.BK-REP-11-047.

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

*Ketorolaco*  
**SUPRADOL<sup>®</sup>**

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260M99 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982



## Tuberculosis en trasplantados renales

Polanco NA

### Resumen

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes como “las que aparecieron en alguna población por primera vez o que han existido previamente, pero rápidamente incrementan la incidencia en la zona geográfica”; la tuberculosis es una de las enfermedades reemergentes más mortales. El descubrimiento de la isoniazida y otros fármacos inicialmente llevó a la curación efectiva de la tuberculosis, vaciando sanatorios y desmantelando sistemas de control de salud pública en países industrializados; su reemergencia ha sido impulsada por las deficiencias inmunitarias de personas con VIH, que incrementaron grandemente el riesgo de que la infección latente de *Mycobacterium tuberculosis* progrese a enfermedad activa y sea transmitida a otros, además de la administración inadecuada del tratamiento antituberculoso que complica el problema, conduciendo a la aparición y propagación de cepas farmacorresistentes y multifarmacorresistentes. Aunque la tuberculosis puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, existen grupos de riesgo, como los inmunosuprimidos crónicamente; los trasplantados renales son “el grupo olvidado” que por la necesidad de tratamiento farmacológico para evitar y tratar rechazos de sus injertos, viven predispuestos a una infección con evolución natural catastrófica al margen de no ser diagnosticada y tratada oportunamente, así como el hecho de facilitar la reemergencia y persistencia de la enfermedad como endémica en México.

**PALABRAS CLAVE:** tuberculosis, trasplante renal, *Mycobacterium tuberculosis*.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):372-380.

## Tuberculosis in kidney transplantation.

Polanco NA

### Abstract

The World Health Organization defines emerging and re-emerging infectious diseases as “that appeared in some population for the first time or have previously existed, but quickly increase the incidence in the geographical area”. Tuberculosis (Tb) is one of the most deadly re-emerging diseases. The discovery of isoniazid and other drugs initially led to the effective cure of Tb, emptying and dismantling sanatoriums control systems of Public Health in developed countries; its reemer-

Nefrólogo, Hospital General Guillermo Álvarez Mascías, Tula, Hidalgo, México.

**Recibido:** 23 de septiembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Nasser Abdel Polanco  
nasser\_abdel2000@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Polanco NA. Tuberculosis en trasplantados renales. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):372-380.



gence has been driven by immune deficiencies of people with HIV, which greatly increased the risk of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* progressing to active disease and is transmitted to others; the inappropriate use of antituberculosis therapy also complicates the problem, leading to the emergence and spread of drug-resistant and multidrug-resistant strains. Although Tb can affect all people, regardless of their social status, there are risk groups such as chronically immunosuppressed, being transplanted kidney “the forgotten group” by the need for drug therapy to prevent and treat rejection of their grafts, they live predisposed to infection with catastrophic natural evolution outside not be diagnosed and treated early, and the fact of facilitating the re-emergence and persistence of the disease as endemic in Mexico.

**KEYWORDS:** tuberculosis; kidney transplantation; *Mycobacterium tuberculosis*

Nefrólogo, Hospital General Guillermo Álvarez Macías, Tula, Hidalgo, México.

#### Correspondence

Dr. Nasser Abdel Polanco  
nasser\_abdel2000@yahoo.com

## ANTECEDENTES

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta grandes grupos de población, particularmente de áreas marginadas y grupos vulnerables en los que predomina la pobreza, desnutrición y el hacinamiento.<sup>1</sup> El complejo *Mycobacterium tuberculosis* está integrado por *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*, todos ellos agentes patógenos de los seres humanos, y *M. bovis*, del ganado vacuno.<sup>2</sup> Se adquiere por la vía aérea, afecta principalmente al sistema respiratorio, con ataque al estado general, que de no ser tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en sus reportes de salud anual las enfermedades infecciosas representan más de 25% de los millones de muertes en todo el mundo. En conjunto, las enfermedades infecciosas son la segunda causa global de muerte (siguiendo a las enfermedades cardiovasculares), pero entre gente joven (los menores de 50 años) las infecciones son abrumadoramente la principal

causa de muerte; la tuberculosis es una de las enfermedades reemergentes más mortales.<sup>1,2</sup> El descubrimiento de la isoniazida y otros fármacos inicialmente llevó a la curación efectiva de la tuberculosis en países industrializados; sin embargo, esta enfermedad infecciosa es especialmente prevalente en pacientes con VIH-SIDA, alrededor de 46% de las personas con VIH en los países en desarrollo están coinfectadas con tuberculosis y 13% de las muertes entre individuos infectados por el VIH es causada por tuberculosis diseminada.<sup>3</sup> La reemergencia notable de la tuberculosis fue impulsada por las deficiencias inmunitarias de pacientes con VIH, que incrementaron grandemente el riesgo de que la infección latente de *Mycobacterium tuberculosis* progrese a enfermedad activa y sea transmitida a otros. Aunque la tuberculosis puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, los grupos de población más pobres y vulnerables (entre ellos los migrantes, los habitantes de zonas marginadas urbanas, los individuos privados de su libertad, las poblaciones indígenas, las personas con VIH/SIDA y deficiencias inmunitarias) llevan mayor carga de la enfermedad.

Los pacientes trasplantados renales representan al grupo vulnerable por la inmunosupresión crónica a la que son sometidos como tratamiento profiláctico de rechazo de sus injertos, una población de la que hay carencia de información en la bibliografía acerca de tuberculosis como una enfermedad infecciosa con alta morbilidad, evolución catastrófica y subsecuente mortalidad asociada; esto motiva la realización de una breve revisión puntualizando algunos aspectos importantes a considerar en este grupo poblacional.

### Inmunosupresión crónica y trasplante renal

Los linfocitos T juegan un papel importante en el reconocimiento del injerto renal como extraño y el inicio del proceso de rechazo, así, las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, endoteliales activadas y macrófagos) migran a los órganos linfoides donde los antígenos son expuestos ante los linfocitos T, los que desencadenan una larga y amplia respuesta que culmina en la proliferación de una clona específica contra el antígeno reconocido como extraño. Aunque los linfocitos B pueden ser activados por antígenos extraños, la ayuda de los linfocitos T siempre es requerida en el proceso. Por esta razón, las células T han sido el objetivo principal de los fármacos inmunosupresores en la respuesta aloinmunitaria.

Los pacientes trasplantados renales, con el único objetivo de evitar rechazo de su injerto, son sometidos a depleción crónica de estos linfocitos T en dos fases: inducción a la inmunosupresión y mantenimiento de la misma. En la primera fase, mediante la administración de fármacos depletores de linfocitos T, se induce una rápida y profunda inmunosupresión aguda en el momento del trasplante, estado del que difícilmente se logran recuperar, seguido de una fase crónica en que se administran combinaciones de fármacos que actúan a diferentes niveles para mantener la inmunosupresión.

Durante el periodo postrasplante renal, la inmunosupresión crónica es alcanzada por la combinación de agentes orales que tienen efectos aditivos o sinérgicos contra el sistema inmunológico, esperando minimizar sus efectos adversos no inmunosupresores. Las dosis de éstos generalmente son mayores durante los primeros tres meses después del trasplante, y disminuyen posteriormente. Por lo general se prescribe la combinación de fármacos inhibidores de calcineurina, agentes antiproliferativos y esteroides.<sup>4,5</sup>

En la primera fase de inducción a la inmunosupresión, se usan preparaciones de anticuerpos policlonales (timoglobulina), anticuerpos monoclonales linfocitos T (muromonab-CD3, alemtuzumab-CD52), antagonistas del receptor interleucina 2 (IL-2-AR) en linfocitos T (daclizumab, basiliximab), anticuerpos monoclonales linfocitos B (rituximab-CD20).

En la fase de mantenimiento de la inmunosupresión, se administran fármacos inhibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), antiproliferativos (azatioprina, ácido micofenólico), inhibidores de rapamicina mTOR (sirolimus, everolimus), bloqueador de la señal coestimuladora en linfocitos T-CD28 (belatacept CD80, CD86) y corticoesteroides (prednisona).<sup>5</sup>

La cadena de respuesta inmunológica en estos pacientes no es normal, así, aunque sus células presentadoras de antígenos no estén deprimidas y realicen su función, las células implicadas en la génesis y activación clonal, los linfocitos B y T, no permiten la generación de una respuesta inflamatoria local o sistémica de defensa como en un cuerpo sano. Esto facilita la alta predisposición a infecciones en esta población de pacientes.

### Enfermedades infecciosas y trasplante renal

El estado de inmunosupresión neta constituye el mayor factor de riesgo en la población de tras-





plantados renales de infecciones amenazantes de la vida, así como condiciones epidemiológicas de su entorno, por lo que la inmunización de las enfermedades prevenibles es obligatoria (hepatitis B, neumococo, influenza); del mismo modo, la investigación exhaustiva de las enfermedades infecciosas en el donante y el receptor, sobre todo las endémicas, previo al trasplante debe realizarse para evitar la reactivación de las mismas con desenlaces inesperados, como la pérdida del injerto y diseminación con muerte del receptor. Estas infecciones incluyen investigación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), tuberculosis (Tb), hepatitis B y C (VHB, VHC), parasitosis (estrongiloidiasis) y en el caso de pacientes sometidos a trasplante previo, el virus de Epstein-Barr (VEB) y virus polioma BK.<sup>6</sup> El tiempo de ocurrencia de las diferentes infecciones en receptores de trasplante renal inmunodeprimidos sigue un “patrón temporal”: en el primer mes postrasplante (postrasplante inmediato), los microorganismos bacterianos convencionales frecuentemente causan las infecciones, similar a como ocurre en cualquier procedimiento quirúrgico mayor, como heridas operatorias, drenaje quirúrgico, celulitis, flebitis o ambas por dispositivos vasculares, infecciones urinarias, etc.

Después del primer mes postrasplante (postrasplante temprano), por el severo estado inmunosupresivo de los pacientes, la infección por virus inmunomoduladores es de alto riesgo y podría ocurrir debido a infección exógena o reactivación de enfermedad latente; la administración repetida de ciclos de antibióticos y corticoesteroides facilita la colonización por agentes fúngicos y otros oportunistas que los vuelven susceptibles a las infecciones. En este periodo la infección por tuberculosis y la reactivación suelen tener una evolución catastrófica al no ser detectada oportunamente.

Pasados los primeros seis meses postrasplante (postrasplante tardío), los pacientes con buena función de su injerto manteniendo nivel bajo de inmunosupresión tienen riesgo de adquirir microorganismos comunitarios como toda la población general, los virus respiratorios son los más frecuentes; en este periodo, la infección por tuberculosis genera un cuadro clínico menos agresivo, pero manteniendo el potencial de complicación y diseminación. Sin embargo, los pacientes con episodios de disfunción del injerto derivado de un rechazo, que se han sometido a terapias de inmunosupresión diferentes a lo convencional, tienen alto riesgo de padecer infecciones virales crónicas y superinfección con microorganismos oportunistas, la infección por tuberculosis en este contexto se comporta como en el periodo postrasplante temprano, aunque el paciente tenga muchos años de ser trasplantado.<sup>7</sup>

Por esta razón, en algunos centros se prescribe profilaxis antibiótica para minimizar las infecciones durante el primer año, como trimetoprim-sulfametoxazol contra infección urinaria y neumonía por *Pneumocystis*, aciclovir contra infecciones por virus herpes, ganciclovir o valganciclovir contra infección por citomegalovirus, nistatina oral contra candidosis bucofaringea, isoniacida contra reactivación de tuberculosis en los casos latentes y recientemente sugerida para pacientes procedentes de regiones con alta endemicidad como México.

### Tuberculosis en inmunosupresión

La tuberculosis es común en la población con enfermedad renal crónica avanzada. La tuberculosis pulmonar, que representa 80 a 85% de los casos, sigue siendo la forma más frecuente, puede ser consecuencia de una reinfección exógena o de la reactivación endógena de un foco latente que persistió desde la infección subclínica inicial. La tuberculosis extrapulmonar afecta a poblaciones de mayor riesgo, como ni-

ños y personas con inmunodeficiencias, afecta cualquier órgano o tejido: pleura, pericardio, riñones, huesos y articulaciones, piel, intestinos, peritoneo, sistema nervioso central (meníngea) y ganglios linfáticos (miliar); las dos últimas son las manifestaciones de mayor gravedad (**Cuadro 1**).<sup>5</sup>

El tamizaje incluye un alto índice de sospecha, radiografía de tórax, prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD), a menos que el paciente tenga antecedente de resultado de prueba cutánea positiva. Los individuos en riesgo alto son los que tienen antecedente de enfermedad activa, los que constituyen población de alto riesgo (áreas endémicas, inmunodeprimidos en adición a tener enfermedad renal crónica avanzada), y pacientes con hallazgo radiográfico torácico anormal consistente con tuberculosis activa o inactiva.<sup>6,8,9</sup>

Algunos autores<sup>10,11</sup> definen las poblaciones en riesgo de reactivación de tuberculosis latente en alto, moderado y bajo riesgo, estableciendo un riesgo relativo para los grupos, considerando que solamente 5 a 10% de los pacientes con prueba cutánea positiva padecen tuberculosis activa en el futuro. De esta forma, catalogan a la población en riesgo alto como pacientes infectados por VIH/SIDA, enfermedad renal crónica en terapia dialítica y receptores de trasplante de órganos con riesgo relativo máximo de 100,

70 y 52.5%, respectivamente,<sup>12-14</sup> por lo que sugieren el tamizaje exhaustivo y tratamiento de las formas latentes, sobre todo considerando el país de procedencia con incidencia alta o en el que la tuberculosis sea catalogada como endémica, esto debido a las complicaciones catastróficas en este grupo poblacional,<sup>15-20</sup> así, la Organización Mundial de la Salud recomienda el régimen preventivo contra tuberculosis latente con isoniacida diaria a dosis de 5 mg/kg/d durante seis o nueve meses, ambos regímenes son opciones equivalentes sin diferencia significativa en eficacia.<sup>21</sup>

La incidencia de tuberculosis en la población receptora de un riñón es 20 a 74 veces mayor que en la población general, con tasa de prevalencia variable según reportes de 0.5 hasta 15%.<sup>15,22-26</sup> En México, a diferencia de la población general, la prevalencia de tuberculosis en trasplantados renales es de 1.8% en el único estudio publicado al respecto, siendo en la primera de 0.025%. Su prevalencia es variable según las condiciones sanitarias regionales y las medidas adoptadas por las instituciones epidemiológicas al respecto.<sup>27,28</sup>

En la mayoría de casos el diagnóstico de tuberculosis demora alrededor de 12 a 36 meses postrasplante, la forma pulmonar es la más común, seguida de la urinaria, con tasa de diseminación de 39% y afectación de linfonodos de 11%, con tasa alta de disfunción del injerto asociada con la interacción de inmunosupresores con rifampicina de 20-55%, hepatitis tóxica en 24-42%, así como complicaciones de la misma diseminación con muerte subsecuente, a pesar de un óptimo tratamiento antituberculoso durante 6 a 14 meses;<sup>24,25</sup> por esta razón, algunos autores recomiendan la administración de isoniacida como profilaxis durante un año en pacientes trasplantados, cuando éstos proceden de zonas endémicas o reúnen criterios de riesgo alto en países industrializados.<sup>27,28</sup>

**Cuadro 1.** Manifestación clínica de la tuberculosis en trasplantados renales<sup>15,17,22-24,26</sup>

Tuberculosis pulmonar	38-75
Tuberculosis extrapulmonar	12-50
Urinaria	1958
Meníngea	6
Ganglionar	6
Vertebral	6
Tuberculosis diseminada	24-39

Las cifras representan porcentajes.



Algunos autores han descrito factores de riesgo de tuberculosis postrasplante, éstos incluyen la existencia de diabetes, rechazo agudo del injerto, el riesgo es proporcional al número de episodios del mismo, la administración de dosis altas de corticoesteroides y anticuerpos antilinfocitos en el régimen inmunosupresor, injerto procedente de cadáver y la evidencia preoperatoria de tuberculosis latente.<sup>15,23,29,30</sup>

La forma de manifestación es variable según el tipo de tuberculosis, va desde asintomático e insospechado con diagnóstico final en la necropsia hasta cuadro pulmonar típico; sin embargo, el signo más común es la fiebre y síntomas constitucionales con tos.<sup>15,30</sup>

En la Guía de práctica clínica para el tratamiento de tuberculosis (Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America), publicado en agosto de 2016, el tiempo de duración del tratamiento con antifímicos en pacientes trasplantados no está descrito como población especial; sin embargo, guarda mucha similitud con la de un paciente con VIH considerando su estado de inmunosupresión crónica y un síndrome similar a reconstitución inmunitaria que pueden experimentar, por tanto, según el nivel de respuesta al tratamiento, la fase intensiva con isoniacida-rifampicina-pirazinamida-etambutol puede ser de dos meses y una fase de mantenimiento de cuatro a siete meses con isoniacida y rifampicina, con duración total del tratamiento de nueve meses. Por supuesto, en caso de cepas multirresistentes, resistentes a múltiples fármacos y tuberculosis extrapulmonar meníngea-ósea-vertebral con osteomielitis, la duración es diferente, hasta 12 meses, con combinaciones de fármacos que incluyen de segunda línea a juicio de un comité multidisciplinario.

### Antibióticos y concentraciones de inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores se requieren para incrementar la supervivencia y evitar el rechazo del injerto renal, en la actualidad las tasas de rechazo agudo son bajas (6 a 11%) y la supervivencia del paciente con su injerto sobrepasa 90% a un año; sin embargo, existen medicamentos que se prescriben para tratar otros padecimientos asociados, como hipertensión arterial sistémica, epilepsia e infecciones que interfieren con el metabolismo hepático de los medicamentos inmunosupresores, desencadenando elevación o caída en las concentraciones séricas e incrementando el riesgo de toxicidad o un episodio de rechazo agudo, respectivamente. En el caso de las infecciones intercurrentes, esto suele suceder para las que tienen un comportamiento crónico, como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis, cuyos cuadros clínicos pueden adquirir las características de farmacoresistencia por la constante interferencia metabólica.<sup>6</sup> Esto resulta complicado para el grupo de inmunosupresores de inhibidores de calcineurina (ICN), como la ciclosporina y tacrolimus, ambos sufren metabolismo hepático por el sistema citocromo P-450 CYP3A4, consecuentemente cualquier fármaco que induce o inhibe la acción del citocromo puede reducir o incrementar, respectivamente, las concentraciones séricas de dichos inmunosupresores, lo que lleva a la conducta clínica de incrementar o disminuir la dosis del medicamento (**Cuadro 2**). Esta interacción conlleva variaciones en las concentraciones de medicamentos, lo que ocasiona episodios de rechazo agudo y crónico en alrededor de 50% de los pacientes afectados e, incluso, pérdida del injerto secundario en pacientes sometidos a fármacos antifímicos que contengan rifampicina, además de la hepatitis tóxica inducida.<sup>15,23-25,31</sup> Asimismo, la administración de isoniacida como quimio-

**Cuadro 2.** Interacciones medicamentosas de los inmunosupresores prescritos comúnmente en trasplante renal (tacrolimus, ciclosporina)<sup>18</sup>

Inhibidores de enzima citocromo P-450 CYP3A4 (incrementan las concentraciones de inhibidores de calcineurina [tacrolimus, ciclosporina])	Verapamil, diltiazem, amiodarona, imidazólicos, inhibidores de proteasas VIH, macrólidos, fluvoxamina, jugo de toronja, manzanilla, atorvastatina, ezetimibe, metoclopramida, metilprednisolona, anticonceptivos orales, omeprazol, midazolam
Inductores de enzima citocromo P-450 CYP3A4 (reducen las concentraciones de inhibidores de calcineurina)	Isoniacida, rifampicina y rifabutina, fenobarbital y fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan, caspofungina

profilaxis en pacientes con tuberculosis latente ha demostrado ser efectiva y segura en evitar una infección activa, con el beneficio de no generar mayor toxicidad ni rechazos asociados, de ahí la importancia de un adecuado estudio previo al trasplante renal en los pacientes.<sup>27,32-34</sup>

**Glomerulopatías posinfecciosas y tuberculosis**

Antes de la era de los antibióticos era común encontrar glomerulopatías asociadas con las infecciones, en la actualidad es poco común, la mayor parte de las mismas son posinfecciosas por *Streptococcus* (28%) y *Staphylococcus* (24%), aunque la lista de casos reportados por otros microorganismos es amplia, la mayor parte de éstas proceden de sitios como las vías respiratorias superiores (23%) e inferiores (17%), la piel (17%) y las válvulas cardíacas (12%).<sup>35-37</sup>

Aunque cualquier microorganismo tiene la capacidad de ocasionar una glomerulopatía posinfecciosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa es el patrón histológico descrito con mayor frecuencia, son escasos los reportes de las micobacterias como agente desencadenante de una respuesta inmunológica que afecte al riñón;

sin embargo, la característica de ocasionar una infección crónica en el contexto de un estado de inmunosupresión crónica que ocasiona dificultad en el aclaramiento de los inmunocomplejos generados, facilita la aparición de una glomerulopatía en la que existan depósitos de reactantes como IgG, IgM y C3 en la membrana basal glomerular y mesangio, con reducción a la larga del complemento de magnitud estrechamente relacionado con el nivel de severidad de la glomerulonefritis en etapas iniciales, pero con recuperación del mismo al paso del tiempo. Esto explica el potencial de la tuberculosis como enfermedad crónica de desarrollar una glomerulopatía con patrón membranoproliferativo relacionada con inmunocomplejos con concentraciones de complementos normales en pacientes con desnutrición crónica, alcoholismo crónico, pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias y diabéticos.<sup>38</sup> Aunque esta glomerulopatía posinfecciosa por tuberculosis suele manifestarse como microhematuria con o sin proteinuria de bajo grado y elevación leve de la creatinina, existen reportes de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa asociados, así como glomerulonefritis crescénticas y nefritis intersticial granulomatosas,<sup>39-41</sup> su tratamiento está enfocado a reducir la carga de antígenos micobacterianos, por lo que la administración de antifímicos constituye la piedra angular de la curación y remisión subsecuente de la glomerulopatía.

**CONCLUSIONES**

En pacientes inmunosuprimidos crónicamente la tuberculosis tiene el potencial de adoptar las formas más severas con evolución catastrófica al no ser detectada y tratada de manera oportuna; la adecuada investigación previa al trasplante renal es la mejor manera de prevenir complicaciones, así como la búsqueda de rutina como parte del protocolo de estudio en un paciente trasplantado renal con tos, síntomas constitucionales y fiebre.



## REFERENCIAS

- Programa de Acción Específico (PAE) 2007-2012, Tuberculosis. Secretaría de Salud. 1ª ed. México, 2008.
- El Control de las Enfermedades Transmisibles. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. OPS-OMS. 18ª ed. EUA, 2005.
- Fauci AS. Emerging and remerging infectious diseases: The perpetual challenge. *Academic Medicine* 2005;80:1079-1084.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.
- Tan JC, Busque S, Scandling JD. Clinical management in kidney transplantation. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu AS, Brenner BM, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012;2515-2519.
- Mannon RB. Post-transplantation monitoring and outcomes. In: Greenberg A, editor. *Primer on Kidney Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009; cap. 63.
- Pham PT, Yabu J, Pham PCh, Wilkinson A. Renal transplantation. In: Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR, editores. *Current diagnosis y treatment, Nephrology y hipertension*. 1ª ed, United States of America: McGraw-Hill medical, 2009;474-477.
- Munksgaard B. *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Transplant* 2004;4:37-41.
- Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 4ª ed. México, 1999.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
- Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging Microbes and Infections* 2016;doi:10.1038/emi.2016.10.
- Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1352-1364.
- Horsburgh CR, Rubins EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-1448.
- World Health Organization. *Global tuberculosis control: a short update to the 2009 Report*. Geneva: WHO, 2010. [http://www.who.int/tb/features\\_arcHive/globalreport09\\_update\\_8dec09/en/](http://www.who.int/tb/features_arcHive/globalreport09_update_8dec09/en/) (accessed 9 September 2015).
- Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. *Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA Transplantation* 1997;63:1278-1286.
- Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-215.
- Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheider A. *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. *BioMed Research International* 2013;1:1-9.
- Womer K, Rabb H. Immunosuppressive medications in kidney transplantation. In: Floege J, Jhonson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St Louis, Missouri: Saunders, 2010:1134-1141.
- Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;17:14-18.
- Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003;16:38-44.
- World Health Organization. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva: WHO, 2015. Available at [http://www.who.int/tb/publications/tb\\_document\\_page/en/](http://www.who.int/tb/publications/tb_document_page/en/) (accessed 23 October 2015).
- García-Goez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplantation Proceedings* 2009;41:2268-2270.
- Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006;8:148-156.
- El-Agroudy AE, Refaie AF, Moussa OM, Ghoneim MA. Tuberculosis in Egyptian kidney transplant recipients: study of clinical course and outcome. *J Nephrol* 2003;16:404-411.
- Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008;40:1382-1385.
- Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44:2686-2689.
- Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90:695-704.
- Melchor JL, Gracida C, Ibarra A. Increased frequency of tuberculosis in Mexican renal transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc* 2002;34: 78.
- Liu J, Yan J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2014;14:387.
- Ersan S, Celik A, Atila K, Aykut Sifil A, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2011;33:753-757.
- Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:98-104.
- Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:634-637.
- Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect* 2016;5:10.

34. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients-over a 10-year period. *Transplantation* 2014;98:671-675.
35. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103-109.
36. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:21-32.
37. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:68-75.
38. Rodríguez-Iturbe B, Burdmann EA, Barsoum RS. Glomerular diseases associated with infection. In: Floege J, Jhonson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Missouri: Saunders, 2010;662-674.
39. Shang MS, Zhu N, Hao J, Wang L, et al. Membranous nephropathy associated with tuberculosis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:622-623.
40. Solak Y, Gaipov A, Anil M, Atalay H, et al. Glomerulonephritis associated with tuberculosis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29:337-342.
41. Ram R, Swarnalatha G, Desai M, Rakesh Y, et al. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis. *Clin Nephrol* 2011;76:487-491.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber...

Gómez-Gómez B<sup>1</sup>, Sánchez-Luna JP<sup>1</sup>, Pérez-Beltrán CF<sup>1</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>3</sup>

### Resumen

En el mundo, la prevalencia de sepsis es de más de 19 millones de casos por año, con mortalidad estimada de 30%. Los factores de riesgo identificados más frecuentemente son las enfermedades crónicas (VIH-SIDA, EPOC y neoplasias), así como la administración de agentes inmunosupresores. La población más susceptible de padecer estas complicaciones es la que se encuentra en los extremos de la vida. De los múltiples agentes patógenos, las bacterias son los microorganismos principalmente implicados en la aparición de la sepsis grave. Entre los focos infecciosos, en primer lugar está la neumonía, seguida de infecciones intraabdominales, de las vías urinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo. Se ha demostrado que el tratamiento temprano aumenta la supervivencia de manera significativa. Las intervenciones que deben realizarse incluyen: tratamiento antimicrobiano, resucitación hídrica, apoyo ventilatorio y tratamiento de soporte (profilaxis antitrombótica, control de la glucemia y profilaxis para evitar úlceras gástricas por estrés y nutrición, entre otras medidas).

**PALABRAS CLAVE:** choque séptico, sepsis.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):381-391.

## Septic shock. What we knew and what we should know...

Gómez-Gómez B<sup>1</sup>, Sánchez-Luna JP<sup>1</sup>, Pérez-Beltrán CF<sup>1</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>3</sup>

### Abstract

Globally, the prevalence of sepsis is more than 19 million cases per year with an estimated mortality of 30%. The most frequently identified risk factors are chronic diseases (HIV-AIDS, COPD and neoplasms) and the use of immunosuppressive agents. The most susceptible population to develop these complications are the ones in babyhood or the elderly. Among the multiple pathogens, bacteria are considered the microorganisms primarily involved in the development of severe sepsis. Within the foci of infection, pneumonia is considered to be the most common, followed by intra-abdominal infections, urinary tract and primary bloodstream infections. It has been demonstrated that early treatment significantly improves survival. Interventions to be performed include antimicrobial therapy, fluid resuscitation, ventilatory support and supportive measures (antithrombotic prophylaxis, glycemic control and prophylaxis to prevent stress gastric ulcers and nutrition).

**KEYWORDS:** septic shock; sepsis

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

<sup>2</sup> Jefe del curso de Medicina Interna.

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

**Recibido:** 26 de octubre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):381-391.

## ANTECEDENTES

La sepsis grave y el choque séptico constituyen un importante problema de salud que resulta del daño inducido por la respuesta inmunológica del huésped a una infección grave.<sup>1</sup> Se han realizado múltiples estudios clínicos con la finalidad de dilucidar cuál es el manejo más apropiado o correcto para lograr un adecuado desenlace clínico. Actualmente contamos con guías de manejo terapéutico para estandarizar el tratamiento de los pacientes y poder tener metas claras a alcanzar; sin embargo, existen múltiples puntos de controversia acerca de cuál es el tratamiento óptimo o cuáles son las variables clínicas o paraclínicas más importantes para corregir. En los últimos años, se han propuesto modificaciones en el algoritmo del manejo del paciente con sepsis grave o choque séptico, y esto ha sido gracias al mejor entendimiento de la fisiopatología de esas entidades nosológicas.<sup>1</sup>

En los próximos párrafos trataremos de explicar la fisiopatología de la sepsis, sepsis grave y choque séptico, establecer los puntos básicos del tratamiento del choque séptico y analizar para integrar a nuestra práctica cotidiana las nuevas recomendaciones y metas que se han establecido además de las guías.

### Conceptos básicos

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se define por la presencia de al menos dos de las siguientes características: temperatura  $>38.3^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardiaca (FC)  $>90$  latidos por minuto, taquipnea o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg, leucocitos  $>12,000$  o  $<4,000$  o  $>10\%$  bandas.<sup>2</sup> La sepsis ocurre cuando el síndrome es concomitante con un foco infeccioso, ya sea probable o confirmado. La sepsis grave se define como sepsis más disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión (hiperlactatemia, oliguria, alteraciones en el estado mental). Finalmente, si

no se trata la condición subyacente que genera la infección, se puede evolucionar al estado de choque séptico, el cual se define como hipotensión secundaria a sepsis con presión arterial sistólica (TAS)  $<90$  mmHg o disminución de  $>40$  mmHg en relación con la presión arterial basal a pesar de resucitación hídrica.<sup>2,3</sup>

### Generalidades

Los factores de riesgo identificados con más frecuencia son las enfermedades crónicas, como VIH-SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad maligna; así como la administración de agentes inmunosupresores.<sup>1</sup>

Entre los factores asociados con mal pronóstico están la alta carga infecciosa, los distintos factores de virulencia propios de cada microorganismo y la resistencia a los antibióticos.<sup>3</sup> A lo largo de los años, se han reconocido factores de riesgo no modificables de sepsis grave o choque séptico. La población más susceptible de sufrir estas complicaciones infecciosas es la que se encuentra en los extremos de la vida. Además, se ha documentado mayor prevalencia en hombres, y con respecto al grupo étnico, las personas de raza negra son más afectadas.<sup>1</sup>

### Epidemiología

En Estados Unidos se tiene registro de que 2% de los pacientes hospitalizados anualmente (más de 750,000 pacientes-año) sufren sepsis grave,<sup>1</sup> y se tiene previsto que esta cifra aumente alrededor de 1.5% anual.<sup>3</sup> De los individuos con sepsis grave hospitalizados por año, 70% necesitan ser tratados en la unidad de terapia intensiva (UTI), que constituye 10% de todos los ingresos a esa área. En el mundo, se calcula que la prevalencia de sepsis grave es de más de 19 millones de casos por año; sin embargo, es muy probable que esta cifra se encuentre por debajo de la cantidad real.<sup>2</sup>





La mortalidad estimada en los pacientes con sepsis es de 30%. Ésta se incrementa en adultos mayores hasta 40% y en pacientes con choque séptico alcanza 50%.<sup>1</sup>

### Causas

De los múltiples agentes patógenos, se sabe que las bacterias son los microorganismos principalmente implicados en la aparición de la sepsis grave. Entre éstas, la primera causa actualmente identificada son las bacterias grampositivas,<sup>2,3</sup> a diferencia de los registros de hace más de 10 años, en los que predominaban las bacterias gramnegativas.<sup>1</sup> Los microorganismos grampositivos aislados más frecuentemente son *S. aureus* y *S. pneumoniae* y los gramnegativos más comunes son *E. coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>2</sup>

Entre los principales focos infecciosos a los que se ha atribuido la sepsis grave y choque séptico se encuentra, en primer lugar, la neumonía (aproximadamente la mitad de los casos registrados), seguida de infecciones intraabdominales, de las vías urinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo.<sup>1,2,4</sup> Estos padecimientos representan mortalidad de 25% global y su costo aproximado es de 22,000 dólares por paciente.<sup>2,3</sup> Los cultivos se encuentran dentro del algoritmo de estudio del paciente con sepsis grave o choque séptico; sin embargo, de los hemocultivos sólo es positivo un tercio de los casos, y poco más de un tercio de todos los cultivos realizados resultan negativos.<sup>2</sup>

### Fisiopatología

La fisiopatología de los pacientes con sepsis grave o choque séptico no se ha dilucidado por completo; sin embargo, se conocen varios aspectos implicados que, en conjunto, justifican parcialmente el curso clínico de los pacientes. Estos aspectos son la respuesta del huésped a la infección, la inmunidad innata, las alteraciones

de la coagulación inducidas por sepsis, los mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión endógenos y finalmente la disfunción orgánica que lleva a la muerte.<sup>2</sup>

La respuesta del huésped resulta compleja. Existe gran evidencia que sugiere que esa respuesta está influenciada por polimorfismos genéticos.<sup>2,3</sup> En un intento por controlar la infección ocurre una respuesta inflamatoria importante que carece de especificidad, por lo que puede condicionar daño no sólo al agente causal, sino también a los tejidos. Además, existen mecanismos reguladores que disminuyen la respuesta inflamatoria cuya finalidad es delimitar el daño una vez eliminado el agente causal; sin embargo, este mecanismo antiinflamatorio endógeno facilita la generación de infecciones secundarias. Esta respuesta del hospedero dependerá de múltiples variables, como la carga de patógenos, así como su virulencia; el estado de salud del hospedero al momento de la infección, con lo cual se hace referencia a enfermedades coexistentes; y del grado de afectación de la infección en el organismo, que puede ser local, regional o sistémica.<sup>2</sup>

Además, la inmunidad innata juega un papel importante en la defensa del huésped y en la génesis de complicaciones derivadas de la infección. La respuesta innata actúa en los primeros minutos a horas tras el daño infeccioso.<sup>2,3</sup> Su principal propósito es coordinar una respuesta defensiva mediante la interacción de la inmunidad humoral y celular.<sup>1</sup> Los patógenos interactúan con las células de defensa mediante múltiples receptores, de los cuales se han identificado cuatro clases: receptores *toll-like*, receptores de lecitina tipo C, receptores de ácido retinoico inductores del gen tipo 1 (*retinoic acid inducible gene 1-like*) y receptores unidos al nucleótido del dominio de oligomerización (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*).<sup>2,3</sup> Estos receptores reconocen diversas estructuras microbianas llamadas "patrones

moleculares asociados con patógenos" (lipopolisacáridos en gramnegativos y peptidoglucano y ácido lipoteicoico en grampositivos), con lo que se genera una regulación a la alza en la transcripción de genes inflamatorios<sup>2</sup> y en consecuencia aumenta la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y NF $\kappa$  $\beta$ ) por parte de las células mononucleares que inducen la destrucción microbiana a través de radicales libres de oxígeno.<sup>1,3</sup> Por otro lado, esta cascada proinflamatoria aumenta la gluconeogénesis y causa fiebre, hipotensión, fuga capilar y depresión miocárdica que genera insuficiencia orgánica múltiple y posteriormente la muerte.<sup>3</sup> Estos mismos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas de las células dañadas, conocidas como "patrones moleculares asociados con daño", también conocidas como alarminas. Se ha observado que estas alarminas también son liberadas a la circulación posterior a alguna lesión estéril, como un traumatismo cerrado, por lo que se ha propuesto que la insuficiencia orgánica en la sepsis no difiere tanto de la producida en pacientes no infectados en estado crítico.<sup>2</sup>

Una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis son las alteraciones de la coagulación que ésta induce. Se conoce que los receptores de proteasa activada (RPA) constituyen el lazo entre la coagulación y la inflamación. Principalmente los RPA tipo 1 están implicados en la sepsis debido a que ejercen efecto citoprotector cuando son estimulados por la proteína C o bajas dosis de trombina;<sup>2</sup> sin embargo, cuando son expuestos a altas dosis de trombina o disminuye la concentración sérica de proteína C, ejercen un efecto nocivo en las células endoteliales, con lo que se libera factor tisular y éste desencadena la cascada de la coagulación.<sup>2</sup> Los patrones moleculares asociados con patógenos, sobre todo los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas, inducen la expresión de factor tisular en las células mononucleares y endoteliales, lo cual favorece la conversión de

la protrombina en trombina, y esta última induce la producción de fibrina a partir de fibrinógeno. De forma simultánea, los mecanismos fibrinolíticos regulatorios se afectan cuando hay altas concentraciones de inhibidor del plasminógeno activado tipo 1, que evita la producción de plasmina a partir del plasminógeno. El resultado final es la generación y depósito de coágulos de fibrina en la microvasculatura que conducen a inadecuada perfusión tisular y finalmente a insuficiencia orgánica múltiple.<sup>1</sup> Las citocinas proinflamatorias (principalmente IL-1 e IL-6) promueven la expresión de factor tisular<sup>1,3</sup> que activa el factor VII y la vía extrínseca de la coagulación, lo que lleva a la formación de trombina. La vía extrínseca está estimulada por el factor XI. Hay disminución de la antitrombina III y de las proteínas C y S, lo que conduce al consumo de factores de coagulación que se manifiesta como coagulación intravascular diseminada (CID), misma que aumenta el riesgo de sangrado; en pacientes sépticos se incrementa el riesgo de trombosis, ya que se forma fibrina a través de trombina y por lo tanto se crean microtrombos.<sup>2,3</sup>

Con respecto a los mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión existen múltiples aspectos que destacar. En cuanto a la inmunosupresión, se sabe que los pacientes con sepsis tienden a sufrir linfopenia, que se atribuye a apoptosis inducida en los linfocitos B y en CD4+.<sup>1</sup> Desde el enfoque de los mecanismos antiinflamatorios, la IL-10 puede generar que los fagocitos viren a un fenotipo antiinflamatorio que promueva la reparación tisular, con lo cual se reduciría la inflamación inducida previamente por los linfocitos T. También existen mecanismos neuronales que pueden inhibir la inflamación. Este mecanismo es llamado "reflejo neuroinflamatorio" y es llevado a cabo por el nervio vago. El daño causado por la inflamación es transmitido por fibras aferentes del nervio vago hasta llegar al tallo cerebral. Desde este punto, por vías eferentes se envía una señal hacia el nervio esplénico, el cual yace en el plexo celiaco, que



induce liberación de norepinefrina y acetilcolina por linfocitos T CD4+ del bazo. La acetilcolina se une a receptores colinérgicos  $\alpha 7$  en los macrófagos, con lo cual se inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>2</sup>

La disfunción orgánica es atribuible a diversos daños metabólicos, entre los cuales, la alteración de la oxigenación tisular o hipoxia secundaria a disminución del aporte de oxígeno juega un papel clave. Con base en lo anterior, cualquier circunstancia que altere el aporte de oxígeno favorecerá la hipoxia. Las principales causas en los pacientes con sepsis grave y choque séptico son la hipotensión arterial, la reducción de la deformabilidad de los eritrocitos y la trombosis microvascular. Esta falta de oxígeno a nivel tisular genera la producción de radicales libres, los cuales producen daño mitocondrial con liberación subsecuente de alarminas que activan a los neutrófilos y, en consecuencia, generan más inflamación.<sup>2</sup>

La disfunción orgánica aguda afecta principalmente a los sistemas respiratorio y cardiovascular. La afección respiratoria se distingue por el síndrome de dificultad respiratoria aguda, definido como hipoxemia con infiltrados bilaterales que no pueden ser atribuibles a insuficiencia cardíaca. El daño cardiovascular se manifiesta inicialmente por hipotensión o elevadas concentraciones séricas de lactato arterial. La afectación del sistema nervioso central se evidencia por obnubilación o delirio.<sup>2</sup>

La afectación multiorgánica inducida por la sepsis grave o el choque séptico es mayor en los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central, y en la función renal; sin embargo, existe una amplia gama de manifestaciones derivadas de la afectación de otros aparatos y sistemas. Entre estas manifestaciones destacan: íleo, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, hipertransaminasemia, hiperglucemia,

disfunción adrenal, síndrome del eutiroideo enfermo, entre otras.<sup>2</sup>

### Tratamiento

El tratamiento temprano aumenta la supervivencia de manera significativa. El tratamiento óptimo debe ser dinámico. Las intervenciones potenciales que dependen del tiempo de intervención han sido bien estudiadas: tratamiento antimicrobiano, resucitación dirigida a metas, ventilación mecánica invasiva y control de la glucemia. El tratamiento de soporte debe incluir siempre que se requiera: apoyo ventilatorio, profilaxis antitrombótica, profilaxis para evitar úlceras gástricas por estrés, nutrición, control glucémico y sedación.<sup>3-5</sup>

Es bien conocido que el daño primario es una infección y una de las piedras angulares del tratamiento es el control de la fuente y la administración de terapia empírica dirigida, y la recomendación es que se realice en la primera hora de establecer el diagnóstico.<sup>4,6</sup> Los hemocultivos son positivos en 20 a 50%, según el centro. Siempre es recomendable obtener un hemocultivo antes de iniciar tratamiento antimicrobiano. La elección del mismo se realiza con base en: patógenos probables basados en síndromes clínicos y fuentes probables de infección, el sitio de adquisición del patógeno (comunidad vs hospital), resultados de muestras con tinción de Gram, patrones de resistencia locales, comorbilidades, alergias a fármacos y exposición previa a antibióticos. En casos específicos se recomienda considerar antifúngicos. La IDSA sugiere la administración empírica de azoles o equinocandinas (pacientes críticos –*C. glabrata*), control de la fuente, drenaje de abscesos, desviación, drenaje o incisión del tejido afectado y remoción de cuerpos extraños potencialmente infectados.<sup>2,3</sup> Se ha demostrado a través de los años y de la administración rápida de la terapia antimicrobiana que la mortalidad ha disminuido

significativamente (de 80 a 20%); sin embargo, se sabe que los supervivientes aún tienen riesgo de muerte incrementado en los meses o años posteriores, así como riesgo de sufrir alteraciones neurocognitivas, deterioro de la capacidad física, trastornos del ánimo y disminución de la calidad de vida como consecuencia.<sup>2</sup>

Las anomalías hemodinámicas llevan a un estado de hipoperfusión que se perpetúa si no es atacado inmediatamente. El perfil hemodinámico del choque séptico se distingue en las fases iniciales por componentes de choque hipovolémico, cardiogénico y distributivo, al principio del manejo lo más importante es enfocarse en el componente hipovolémico.<sup>4,5</sup>

En la etapa inicial del choque séptico aumenta la fuga capilar y la capacitancia venosa que ocasionan un estado de hipovolemia efectiva con disminución del retorno venoso al corazón. El volumen intravascular decrece y, además del proceso séptico, disminuye el volumen sistólico, por lo que esta fase inicial de sepsis caracterizada por hipovolemia, taquicardia y gasto cardiaco reducido se alivia con la administración de soluciones cristaloides por vía endovenosa.<sup>2</sup>

Rives y colaboradores diseñaron un estudio para valorar si la reposición hídrica dirigida a pacientes con lactato mayor a 4 mmol/L o con hipotensión arterial, a pesar de hidratación intensiva, disminuía la mortalidad en las etapas iniciales del choque séptico.

Se hizo un estudio de cohorte donde los dos grupos recibieron tratamiento con cristaloides y vasopresores, utilizando como metas en común presión venosa central (PVC) >8-12 mmHg, presión arterial media (TAM) >65 mmHg, gasto urinario >0.5 mL/kg/h. En uno de los dos grupos (llamado "grupo de terapia dirigida a metas tempranas" o EGDT por sus siglas en inglés: *Early Goal Directed Therapy*) se agregó la valoración

de la saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>) >70% como un índice de entrega de oxígeno. Si la SvcO<sub>2</sub> era <70% posterior a alcanzar metas de presión venosa central y presión arterial media los pacientes recibían paquete globular con hematócrito <30%, o bien, recibían dobutamina si el hematócrito era 30%. Se registró menor mortalidad intrahospitalaria en el grupo EGDT (30.5 vs 45.5%, p=0.009).<sup>5</sup>

Un paso importante en el manejo adecuado de la sepsis fue la creación de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis, creada por la SCCM, la ESICM y el ISF, con el objetivo de mejorar los estándares de manejo, seguridad e investigación y reducir la mortalidad de la sepsis severa en el mundo.<sup>4,7,8</sup> Recomienda que la resucitación inicial debe llevarse a cabo en los pacientes con lactato mayor de 4 mmol o hipotensión arterial a pesar de haber recibido una prueba de volumen. Las metas de la terapia hídrica inicial son presión venosa central de 8-12 mmHg, presión arterial media de 65 mmHg, gasto urinario mayor a 0.5 mL/kg/h y saturación venosa central o mixta de 70 o 65%, respectivamente.<sup>4</sup> El diagnóstico de choque séptico se hace con la toma temprana de hemocultivos, siempre que éstos no retrasen el inicio de la terapia antimicrobiana (45 minutos a 1 hora). Se deben tomar al menos dos hemocultivos (aerobio y anaerobio). Uno de ellos debe ser percutáneo y los demás de cada uno de los accesos vasculares, a menos que estos accesos hayan sido insertados dentro de las últimas 48 horas. Asimismo se deben realizar pruebas para diagnosticar infección por *Candida* spp, como las pruebas de 1,3 β D-glucano y anticuerpos antigalactomanano. De igual forma se deben realizar estudios de imagen en busca de la fuente infecciosa.<sup>4,6</sup> La terapia hídrica inicial debe ser con cristaloides, evitando otro tipo de soluciones, asimismo, hay que administrar albúmina a todos los pacientes con requerimiento hídrico abundante. La terapia hídrica inicial debe ser con una velocidad de infusión de 30 mL/kg



(una porción debe ser albúmina), y continuar así hasta lograr estabilidad hemodinámica.<sup>4,9</sup> Todos los pacientes con choque séptico requieren vasopresores para alcanzar presión arterial media de 65 mmHg. El vasopresor de elección es norepinefrina, y se le puede agregar epinefrina si el paciente no responde a dosis máximas de norepinefrina, o también se puede agregar vasopresina a 0.03 unidades/minuto. Dosis mayores a éstas deben reservarse como dosis de salvamento, y la dopamina sólo se limita a los pacientes con bradicardia o sin riesgo de taquiarritmias, o bien, con  $SvcO_2$  por debajo de 70 mmHg, pese a un manejo adecuado.<sup>4,10</sup>

En 2007 en *Chest* se publicó una revisión sistemática que estudió la relación entre la presión venosa central y el volumen sanguíneo, así como la capacidad de la PVC y  $\Delta PVC$  para predecir la respuesta a la administración de volumen. Se incluyeron 24 estudios (803 pacientes); 5 de ellos vinculan la PVC con volumen sanguíneo circulante y 19 estudios analizan la relación PVC y  $\Delta PVC$  con cambios en el funcionamiento cardíaco posterior a prueba de volumen. El  $56 \pm 16\%$  de los pacientes respondieron a volumen. El coeficiente de correlación entre la presión venosa central y el volumen circulante fue de 0.16 (IC95%, 0.03-0.28). En conclusión, hay una escasa relación entre la medición de la presión venosa central y el volumen sanguíneo. La PVC y  $\Delta PVC$  son mediciones muy malas para predecir la respuesta hemodinámica a pruebas de volumen, por lo cual la PVC no debe usarse para tomar decisiones en cuestión de terapia hídrica.<sup>11</sup> Este estudio rompió los paradigmas acerca de la medición de la respuesta a volumen en pacientes con choque séptico y circulatorio, por lo que en 2011 Jean-Louis Teboul demostró que sólo 50% de los pacientes hemodinámicamente inestables responden a infusión de volumen; sin embargo, la infrarresucitación resulta en hipoperfusión orgánica, asimismo, la sobrerresucitación aumenta la morbilidad y la mortalidad. Propuso entonces

pruebas dinámicas que vigilaran cambio en volumen latido posterior a maniobras que modifican la precarga.<sup>11-14</sup>

La reposición agresiva de líquidos para lograr una presión venosa central mayor de 8 mmHg se ha propuesto como un punto medular en el manejo de pacientes con sepsis grave y choque séptico. No obstante, existen algunos ensayos clínicos recientes que han demostrado que este enfoque no mejora el pronóstico en pacientes con sepsis grave y choque séptico.<sup>11</sup> En términos fisiopatológicos, la sepsis se distingue por vasoplejía con pérdida del tono arterial, venodilatación con secuestro de sangre en el compartimiento de la sangre no sometida a esfuerzo, así como cambios en la función ventricular con capacitancia reducida y disminución en la capacidad de respuesta de la precarga. Estos datos sugieren que la sepsis no es un estado únicamente caracterizado por depleción de volumen, y la evidencia reciente señala que muchos de los pacientes sépticos son poco sensibles a los líquidos.<sup>12,13</sup> Además, gran parte del líquido administrado es secuestrado en los tejidos, lo que resulta en edema grave en órganos vitales y, por tanto, se eleva el riesgo de disfunción de los mismos.<sup>14</sup> Todo esto indica que se debe seguir un enfoque conservador, fisiológico y sobre todo guiado hemodinámicamente de la terapia de líquidos en pacientes con sepsis, ya que así probablemente se reduciría la morbilidad y mejoraría el pronóstico de esta enfermedad.

En los últimos años se ha publicado nueva evidencia que demuestra que la terapia dirigida a metas tempranas no es la mejor opción. Tres de las más importantes investigaciones que sustentan esto son los estudios ProCESS, ARISE y ProMISe.<sup>10,15,16</sup>

En 2014 se publicó el estudio ProCESS, como el primero de tres estudios que comparan un método de resucitación alternativa que no incluye vigilancia central vs terapia dirigida a metas

tempranas tradicional (EGDT). Se realizó en 31 servicios de urgencias de Estados Unidos y se dividió a los pacientes en tres grupos de EGDT, terapia convencional o terapia sin administración de inotrópicos, catéteres ni colocación de accesos centrales. Su conclusión fue la ausencia de diferencias en los tres grupos.<sup>10</sup> La calidad de la atención en estos pacientes se refleja en el hecho de que todos los grupos analizados en ProCESS recibieron >2 litros de líquidos, y 75% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico antes de la aleatorización;<sup>10</sup> sin embargo, apoya el hecho de que la medición de la presión venosa central y ScvO<sub>2</sub> no es necesaria si el médico tratante es lo suficientemente experimentado para conocer la fisiopatología de la sepsis severa y ha administrado el reto hídrico y el tratamiento antibiótico adecuado.<sup>10</sup>

En el estudio ARISE se incluyeron 51 centros (Australia y Nueva Zelanda), en los que se asignaron de manera aleatoria 1,660 pacientes para recibir tratamiento con terapia dirigida a metas tempranas (EGDT) o tratamiento habitual. El objetivo primario fue medir la mortalidad a los 90 días. De 1,600 pacientes, a 796 se les dio EGDT y a 804 tratamiento habitual. Los pacientes con EGDT recibieron más líquidos parenterales en las primeras 6 horas (1,964±1,415 mL vs 1,713±1,401 mL) y fueron más propensos a recibir vasopresores (67 vs 58%), transfusiones (14 vs 7%) y dobutamina (15 vs 3%, p<0.001 para todas las comparaciones). A los 90 días murieron 147 en el grupo de EGDT y 150 en el de tratamiento habitual (19 y 19%, respectivamente). No hubo diferencia significativa en el tiempo de supervivencia, mortalidad hospitalaria o días de hospitalización; sin embargo, sí hubo diferencia significativa en la administración de aminas, vasopresores y transfusiones, lo cual genera un costo extra y además implica riesgos independientes agregados al padecimiento de base únicamente por su uso. Debido a lo anterior, no se recomienda de manera universal la EGDT.<sup>15</sup>

El estudio ProMISe se llevó a cabo de forma aleatorizada con análisis del costo-beneficio en 56 hospitales de Inglaterra. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir EGDT (6 h) vs tratamiento habitual. El objetivo primario fue medir la mortalidad a los 90 días por cualquier causa. Se incluyeron 1,260 pacientes de los que 630 recibieron EGDT y 630 tratamiento habitual. A los 90 días fallecieron 184 pacientes del grupo de EGDT (29.5%) y 181 (29%) del grupo con tratamiento habitual (p=0.90), con reducción absoluta en el riesgo de -0.3% (IC95%, -5.4 a 4.7). Se reportó aumento de intensidad en el tratamiento en el grupo de EGDT, incluidas soluciones IV, fármacos vasoactivos y transfusiones, además de empeoramiento significativo en las puntuaciones de insuficiencia orgánica, mayor número de días de asistencia cardiovascular y más días en la unidad de terapia intensiva. No hubo diferencia en los resultados secundarios, incluyendo calidad de vida y eventos adversos graves. En promedio aumentaron los costos, y la probabilidad de que su administración fuera costo-efectiva fue menor a 20%.<sup>16</sup>

En 2014 se realizó el estudio SEPSISPAM para definir si la meta de presión arterial media de 65 mmHg era adecuada. Se trató de un estudio multicéntrico, abierto, con 776 pacientes con choque séptico que fueron llevados a resucitación con metas de presión arterial media de 80 a 85 mmHg (alto) vs 65 a 70 mmHg (bajo). El resultado primario fue mortalidad a 90 días. A los 28 días no hubo diferencia significativa en la mortalidad, ya que fallecieron 170 pacientes (44%) en el grupo alto y 164 en el grupo bajo (34%, p=0,74). La ocurrencia de eventos adversos graves no fue significativamente diferente entre los dos grupos (74 [19%] y 69 eventos [18%], respectivamente; p=0.64). Sin embargo, la incidencia de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico fue mayor en el grupo de alto objetivo que en el de bajo objetivo.<sup>17</sup> Entre los pacientes con hipertensión crónica, los del grupo



alto requirieron menos terapia de reemplazo renal que los del grupo bajo, lo que se traduce en mejor perfusión, y aunque no son datos concluyentes, se recomienda que los pacientes hipertensos sean llevados a metas superiores.<sup>17</sup> Así, en el consenso de choque circulatorio y monitoreo hemodinámico de la Sociedad Europea de Medicina Crítica, publicado en 2014, se aconseja que los pacientes hipertensos sean llevados a presión arterial media de 80 a 85 mmHg para asegurar una adecuada perfusión y, por tanto, mejor respuesta al tratamiento del choque séptico.<sup>18</sup>

Las pruebas dinámicas miden cambios en el volumen latido (continuo y en tiempo real por métodos invasivos y no invasivos como doppler, biorreactancia, análisis del contorno de pulso) durante ventilación mecánica o con la prueba pasiva de elevación de piernas.<sup>11-13,19</sup> La prueba de elección debe ser la prueba pasiva de elevación de piernas, que predice si el gasto cardiaco aumentará con volumen, ya que transfiere 300 cc de circulación venosa de la parte inferior (piernas) y los efectos hemodinámicos son rápidamente reversibles, por tanto, predice la respuesta del volumen en la precarga de forma confiable.<sup>13,20</sup>

En 2014 se realizó un ajuste de las metas de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis a partir de la nueva evidencia publicada,<sup>21,22</sup> por lo que ahora se recomienda que en las tres primeras horas desde el inicio debe medirse el lactato, obtener los cultivos de sangre antes de la administración de antibióticos, administrar antibióticos de amplio espectro antes de que transcurran tres horas de la llegada a urgencias y una hora de la llegada a la unidad de terapia intensiva, así como iniciar hidratación intensiva 30 mL/kg en pacientes con hipotensión o lactato mayor a 4 mmol/L. En las primeras 6 horas si no hay respuesta con la hidratación, persiste la hipotensión o lactato mayor a 4 mmol, se deben administrar

vasopresores para mantener una presión arterial media mayor a 65 mmHg; asimismo, si el lactato inicial estaba elevado, debe tomarse nueva medición del mismo.<sup>23</sup> Algunos nuevos estudios recomiendan que es mejor la medición de la saturación venosa central de oxígeno que la del lactato, y que si se hace de manera simultánea es posible predecir mejor la mortalidad a corto plazo.<sup>24</sup> Igualmente, en 2014 se propuso y publicó la escala de severidad de sepsis (*Sepsis Severity Score*), obtenida gracias a los datos recolectados a través de los años, la cual predice la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave y choque séptico.<sup>25</sup> Aún se sigue la terapia dirigida a metas tempranas, ya que según los autores de la escala de severidad de sepsis, la evidencia no ha sido suficiente para cambiar las recomendaciones generales, y no se puede asumir aún que las manos de los tratantes sean expertas para hacerlo sin ella. De acuerdo con la nueva evidencia, se seguirán realizando actualizaciones y recomendaciones, siempre con el objetivo de mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir la mortalidad del choque séptico y sus variables.<sup>24,26-28</sup>

## CONCLUSIÓN

Mucho se sabe y se ha aprendido del choque séptico en las últimas décadas, por lo pronto existen guías y recomendaciones que se actualizan constantemente para incrementar la supervivencia de los pacientes con choque séptico, y es nuestra obligación y compromiso mantenernos actualizados y ser objetivos y prácticos en la utilización de la información. Hasta estos momentos existen procedimientos estandarizados que debemos realizar de forma pronta y efectiva, que en general son los siguientes:

- Identificar a los pacientes con sepsis.
- Tomar hemocultivos y cultivos de sitios potencialmente infectados en la primera hora de admisión y efectuar estudios de

imagen para comprobar el foco infeccioso.

- Iniciar la administración de antibióticos empíricos de forma temprana y ajustar la terapia según los resultados posteriores de los cultivos realizados.
- Asegurar un gasto urinario mayor a 0.5 mL/kg/h.
- Mantener presión arterial media mayor de 65 mmHg.
- En pacientes hipertensos, asegurar una adecuada perfusión, manteniendo metas de presión arterial media entre 80 y 85 mmHg.
- Medir y normalizar el lactato como meta. Recordar que lactato elevado es igual a hipoperfusión.
- Medir  $SVO_2$ ; menos de 70% es dato de hipoperfusión.
- Iniciar terapia hídrica adecuada con 30 mL/kg y vasopresores en pacientes hipotensos e hipoperfundidos.
- No utilizar de rutina la presión venosa central como indicador de deficiencia o sobrecarga de volumen.
- Familiarizarse con las técnicas y utilizar pruebas dinámicas mínimamente invasivas.
- Utilizar las escalas propuestas que predican mortalidad.

## REFERENCIAS

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-891.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2013;369(21):2063.
3. Dellinger RP, Bone RC. To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998;26(1):178-179.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
5. Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest* 2006;129(2):217-218.
6. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-1755.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-873.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
9. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1529-1537.
10. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New Engl J Med* 2014;370(18):1683-1693.
11. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134(1):172-178.
12. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):1.
13. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: keep it easy! *Intensive Care Med* 2010;36(8):1445;author reply 446.
14. Fuller BM, Dellinger RP. Hemodynamic resuscitation in septic shock: cardiovascular support and adjunctive therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(5):357-364.
15. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New Engl J Med* 2014;371(16):1496-1506.
16. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess* 2015;19(97):1-150.
17. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New Engl J Med* 2014;370(17):1583-1593.
18. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and





- hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795-1815.
19. Monnet X, Teboul JL. Minimally invasive monitoring. *Crit Care Clin* 2015;31(1):25-42.
  20. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit care* 2015;19:18.
  21. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014;40(11):1623-1633.
  22. Schorr CA, Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends Mol Med* 2014;20(4):192-194.
  23. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43(3):567-573.
  24. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care* 2014;18(6):609.
  25. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, Townsend S, Schorr CA, Levy MM, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database\*. *Crit Care Med* 2014;42(9):1969-1976.
  26. Dellinger RP. Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med* 2015;43(9):1787-1789.
  27. Marik PE. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015;59(5):561-567.
  28. Gutierrez Junco SM, Paipa Merchan AJ, Heredia Rodriguez M, Gomez Herreras JI, Tamayo Gomez E. The Resuscitation Bundle of the Surviving Sepsis Campaign Beyond Early Goal-Directed Therapy: What's Next? *Crit Care Med* 2015;43(8):e319-e320.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Los mitos alimentarios y su efecto en la salud humana

Murillo-Godínez G<sup>1</sup>, Pérez-Escamilla LM<sup>2</sup>

### Resumen

La alimentación humana a través de la historia se ha visto influida por el folclore, las creencias religiosas, cuestiones político-económicas y por costumbres y modas, favorecidas actualmente estas últimas por los medios de comunicación impresos y electrónicos. En ocasiones, algunas conductas alimentarias carecen de fundamento científico, por lo que pueden repercutir, desfavorablemente, en la salud humana. La invención de mitos alimentarios crece día con día, constituyendo un reto para el profesional, que trata de brindar a sus pacientes explicaciones lógicas y fundamentadas acerca de la conveniencia de seguir tal o cual recomendación sobre su alimentación, debiendo, además, adecuarse a las enfermedades que padezca cada caso para no agravar su padecimiento. Además de la Medicina Interna o de la Nutriología, en otras especialidades médicas también hay determinados mitos, sin ser su análisis el objetivo primario del artículo, en éste se pretende hacer un breve análisis de los mitos alimentarios más comunes, proporcionando algunos detalles explicativos para su comprensión.

**PALABRAS CLAVE:** alimentación, mitos, salud humana.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):392-402.

## Food myths and their impact on human health.

Murillo-Godínez G<sup>1</sup>, Pérez-Escamilla LM<sup>2</sup>

### Abstract

Human food throughout history has been influenced by folklore, by religious beliefs, by political economic issues, and by customs and fashions, currently favored these last ones by the print and electronic media. Sometimes, some dietary behaviors lack of scientific foundation, reason why they can have an unfavorable repercussion in the human health. The invention of food myths grows day by day, constituting a challenge for the professional, who tries to provide his patients with logical and informed explanations about the advisability of following this or that recommendation about their diet, and must also be adapted to the diseases that present each case, so as not to aggravate their suffering. In addition to Internal Medicine or Nutrition, in other medical specialties there are also certain myths, without its analysis being the primary objective of the article, it is only intended to make a brief analysis of the most common food myths, providing some explanatory details for their understanding.

**KEYWORDS:** feeding; myths; human health

<sup>1</sup> Medicina Interna, Querétaro, Qro., México.

<sup>2</sup> Nutrióloga, Huamantla, Tlaxcala, México.

**Recibido:** 11 de febrero 2017

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dr. Guillermo Murillo Godínez  
tlmx2167747@prodigy.net.mx

### Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G, Pérez-Escamilla LM. Los mitos alimentarios y su efecto en la salud humana. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):392-402.



*“...no comerán de los (animales) que solamente rumian, o que solamente tienen la pezuña partida... los que no tienen aletas y escamas: a éstos los considerarán impuros... Todo insecto que tiene alas será impuro...”*

LEV. 11; Dt. 14

*“La ciencia debe, pues, comenzar con la crítica de mitos”*

KARL R POPPER<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES

La alimentación humana en el transcurso de la historia se ha visto influida por el folclore,<sup>1</sup> no es simplemente una necesidad fisiológica, sino que también representa en todas las culturas y en toda la sociedad un gran fenómeno difícil de estandarizar y de estudiar.<sup>2</sup> Una de las discusiones actuales en la alimentación se centra en la inocuidad de los alimentos transgénicos, que algunos pueden llegar a considerar sólo como un mito, o como parte de una conspiración para la obtención del gobierno mundial;<sup>3,4</sup> otra de las discusiones tiene que ver con la creciente ingesta de edulcorantes bajos en calorías como sustitutos del azúcar y su efecto en la salud.<sup>5</sup> Hay ciertas costumbres y modas que, en ocasiones, carecen de fundamento científico a los que se les puede considerar mitos alimentarios. Algunos de estos mitos son tratados en textos de Nutriología<sup>6</sup> y otros provienen del mundo del ciberespacio, la prensa diaria, los semanarios y las llamadas “revistas del corazón”. Su análisis tiene que ver con el desempeño de la práctica médica. En 1969, la Conferencia de la Casa Blanca sobre Alimentación, Nutrición y Salud afirmó: “Probablemente, en el terreno de la salud de una población, no hay ninguna área tan afectada por el engaño y la falsa información como la de la

nutrición, el público cae en la farsa de muchas burdas imitaciones, que le estafan enormes cantidades de dinero, además de redundar en perjuicio de su salud”.<sup>7</sup>

## Algunos mitos alimentarios

Hasta el momento se ha estudiado poco el papel que las ideas en nutrición han desempeñado como instrumento de control social.<sup>8-10</sup>

La nutrición se ha convertido, para bien y para mal, en un tema de conversación en el que cualquier persona opina, tanto o más que como lo haría sobre las armas nucleares, el ambiente o los impuestos. En este sentido, el tema de la nutrición es único, ya que las opiniones de cada persona pueden guiarse simplemente por una experiencia individual; más aún, un habitante de Europa o de América del Norte no puede escapar de la amenaza de la guerra nuclear, del deterioro del ambiente ni de los impuestos, pero podrá modificar su dieta sin pedir permiso a nadie, ya sea tras una decisión basada en profundos conocimientos sobre nutrición o ya sea –como en muchos países occidentales– por puro capricho.<sup>2</sup>

La invención de mitos alimentarios, incluso contradictorios entre sí, parece no tener fin; algunos son fácilmente refutables con sólo utilizar la lógica científica, otros requieren la aplicación del sentido común; veamos algunos ejemplos:

*“Los plátanos engordan, pero los plátanos y la leche adelgazan”*

Si los plátanos engordan, éstos, tomados con otro alimento, engordarán todavía más; 160 gramos de plátano contienen 96 kcal; 240 mL de leche entera contienen 139 kcal; es sencillo saber que las calorías del plátano y de la leche suman 235, por tanto, no hay motivo para creer que juntos tienen un efecto adelgazante.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Citado en: Leguizamón RO. La ciencia contra la fe. Reflexiones sobre la relación entre la verdadera ciencia y la fe evolucionista. Folia Universitaria, Universidad Autónoma de Guadalajara.

*“Cuando se come menos, el estómago reduce su tamaño”*

El tamaño de los órganos depende del código genético y, por tanto, no puede depender de la cantidad de lo que se come.

*“Naranja y leche no deben consumirse juntas, porque se corta (se coagula) la leche”*

Es cierto que la leche coagula cuando se coloca en un medio ácido, como cuando entra en contacto con el ácido clorhídrico del estómago, pero esto es imprescindible para su adecuada digestión.

*“El queso, a pesar de sus grasas, es excelente para una dieta de adelgazamiento, porque contiene una cantidad enorme de proteínas”*

En los quesos, en general, 75% de la energía total procede de la grasa y sólo 25% de las proteínas.

*“Pepinos y manzanas tienen ‘calorías negativas’ porque exigen para su masticación y digestión más energía de la que el alimento proporciona”*

Si para quemar 1 kcal, se necesita masticar aproximadamente 3 minutos, y si una manzana promedio contiene unas 80 kcal, por tanto, sería necesario masticar 240 minutos (4 horas) para que la manzana tuviera ‘calorías negativas’.<sup>7</sup>

*“El acné se exacerba por comer grasas”*

Según algunos, es clásico que el paciente, la familia y aun el médico consideren que la supresión de ciertos alimentos como las grasas, el chocolate y los azúcares disminuyen las lesiones de acné y es una mentira con la que se sacrifica a los jóvenes con dietas inútiles. Está probado científicamente que ningún alimento produce aumento del sebo de la piel y que sólo la intensa inanición llega a disminuir la secreción

sebácea de manera importante.<sup>12</sup> Aunque, para otros, el tema es controvertido, ya que algunas investigaciones centradas en la búsqueda de la relación dieta-acné han encontrado ciertas relaciones, mas no resultados contundentes; un ejemplo es el caso de un artículo publicado por Escalante-Jibaja y Seattone-León, quienes reportan las investigaciones de Shaefer y Bendiner, que encontraron que el acné estaba ausente en la población esquimal Inuit, mientras ellos mantenían su dieta tradicional, pero, la prevalencia del acné llegó a ser similar a la de la sociedad occidental después de un cambio en sus dietas.<sup>13</sup>

*“La fragilidad de las uñas se debe a la falta de calcio”*

La uña adulta normal contiene trazas de calcio, en personas añosas se encuentra en mayores concentraciones, aproximadamente a 1%. No obstante, después del traumatismo de las uñas se observa considerable cantidad de calcio, pero esto no es válido para las uñas no traumatizadas pero quebradizas. Por tanto, el calcio no estaría relacionado con la dureza de las uñas.<sup>14</sup>

Dos mitos relacionados con el agua son: *“El agua engorda durante las comidas”*,<sup>15</sup> *“Se debe beber menos si se pretende perder peso”*.<sup>7</sup>

El agua natural es un nutriente acalórico. Por tanto, no engorda ni adelgaza si se toma antes, durante o después de las comidas.<sup>15</sup> Si la función renal es normal, no es esperable aumentar de peso al beber agua.

*“Mezclar hidratos de carbono y proteínas engorda”.*  
*“La fruta después de la comida engorda”*<sup>7,15</sup>

Estos dos mitos son el fundamento de muchas dietas llamadas disociadas, pero no tienen ninguna base científica.<sup>15</sup> Concretamente, en cuanto a las dietas disociadas, éstas tienen su base histórica en las teorías de disociación de los alimentos



en ácidos y básicos (incompatibilidad de hidratos de carbono y proteínas, alimentos ácidos ricos en proteínas, alimentos básicos ricos en hidratos de carbono) de Hay (o Hays) en el decenio de 1930, desde entonces han aparecido la dieta de Shelton (disociación por comidas: lácteos en el desayuno, carnes en la comida y verduras en la cena), la dieta de Antoine (disociación por días: carne los lunes, verduras los martes y huevos los miércoles), dieta Montignac (disociación por nutrientes y alimentos: incompatibilidad de hidratos de carbono y lípidos, limita los hidratos de carbono, frutas fuera de la comida), anti-dieta (incompatibilidad de hidratos de carbono y proteínas, alimentos ricos en agua 70%, alimentos concentrados 30%). En la actualidad, sabemos que las enzimas actúan de igual forma, con independencia de que el consumo de alimentos de diferentes tipos sea o no conjunto. Además, debe tenerse presente que los alimentos son mezclas heterogéneas de nutrientes, con mayor o menor riqueza en alguno de ellos y, por tanto, aunque se quisiera, no podrían disociarse sus nutrientes. Aún así, las dietas disociadas constituyen uno de los tratamientos adelgazantes más buscados.<sup>7</sup>

#### *“El zumo de naranja pierde las vitaminas si no lo bebemos rápido”*

Es un mito sin base científica. Aunque es cierto que las vitaminas se pierden con el paso del tiempo, no se trata de un proceso tan rápido. Si se conserva el zumo tapado en refrigeración las vitaminas se mantienen durante 12 horas aproximadamente.<sup>16</sup>

#### *“Es necesario tomar suplementos vitamínicos”<sup>15</sup>*

A pesar de la amplia divulgación y del consumo de preparados multivitamínicos, la mayoría de quienes los ingieren realmente no los necesitan. En individuos que se nutren adecuadamente (salvo excepciones), las preparaciones multivitamínicas representan, por lo menos, un gasto innecesario.<sup>17</sup>

#### *“Las vitaminas engordan”*

Las vitaminas son nutrientes que no aportan energía y, por tanto, es imposible que engorden.<sup>18</sup>

*“La margarina engorda menos que la mantequilla” y, además, “Es mejor tomar margarina que mantequilla, porque está hecha con aceites vegetales, que previenen la enfermedad cardiovascular”<sup>19</sup>*

Para convertir un aceite vegetal (líquido a temperatura ambiente) en una grasa para untar, los fabricantes lo someten a un proceso de hidrogenación. Esas grasas artificialmente sólidas son las grasas *trans*, que se han asociado con efectos colaterales.<sup>20</sup>

#### *“La dieta sin gluten adelgaza”*

Uno de los mitos alimentarios de moda, favorecidos por su consumo en el mundo de la farándula, es la dieta libre de gluten.

La enfermedad celiaca (o enteropatía por sensibilidad al gluten, esprúe<sup>ii</sup> no tropical, enfermedad de Gee-Thaysen,<sup>iii</sup> enfermedad de

<sup>ii</sup> Del hol. *spruw*, afta (en alusión a las lesiones orales de la enfermedad); aunque la descripción original holandesa (Ketelaer, siglo XVII) se refería al esprúe tropical (Navarro FA. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U., Madrid, 2005:948; Romero E. Síndrome de malabsorción. Estudio de la esteatorrea, creatorrea, diarreas por disacáridos y la esprue. Síndrome de malabsorción general. Consideración de la esprue, en: Patología General y Fisiopatología. Editorial Alhambra, SA, Madrid, 1970;1:662); Holmes y Starr, en 1929, lo llamaron esprúe *nostras*; a la variedad tropical, también se le llama psilosis (Garnier M, Delamare V. Diccionario de los términos técnicos en medicina. Nueva Editorial Interamericana, México-Ediciones Norma, SA, Madrid, 1981:369).

<sup>iii</sup> Samuel Gee, en 1888, acuñó el término de enfermedad celiaca; Thaysen, en 1932, hizo la descripción de la forma adulta (Kaiser MH. Síndromes de malabsorción intestinal, en: Bockus HL. Gastroenterología. Salvat Editores, SA, Barcelona, 1966;II:437-438).

Gee-Herter,<sup>iv</sup> enfermedad de Heubener-Hunter,<sup>v</sup> enfermedad de Gee-Heubener-Herter,<sup>vi</sup> o *celiachia* –celiaquía– de Lehndorff-Mauttner<sup>vii</sup>) deriva su nombre de la palabra griega *koliakos*, que significa “sufrimiento intestinal”, indicando así la situación de daño que padece la mucosa del intestino delgado proximal, como consecuencia de una intolerancia al gluten.<sup>20</sup> La primera descripción de la enfermedad se remonta al siglo II, cuando Areteo de Capadocia describió una entidad clínica caracterizada por diarrea crónica y “atrofia corporal”. Se ha considerado que la enfermedad es poco común y su prevalencia es mayor en países con predominio de población caucásica; la existencia de anticuerpos antiendomiso<sup>viii</sup> en individuos aparentemente sanos se ha encontrado en 1:250 (en Estados Unidos), 1:200 (en Reino Unido), 1:167 (en Argentina), en el noroeste de la India se describen frecuencias intermedias; en América Latina, Norte de África y Asia existe un subdiagnóstico. El gluten es la fracción proteica del trigo y está formado por cuatro componentes que son las prolaminas, las gluteínas (o gluteninas), la albúmina y las

globulinas.<sup>21</sup> Las prolaminas presentes en el trigo reciben el nombre de gliadinas, las prolaminas que se encuentran en la cebada son las hordeínas, las presentes en el centeno se llaman secalinas y las de la avena reciben el nombre de aveninas.<sup>22</sup> En los pacientes con enfermedad celiaca, el factor tóxico reside en las prolaminas y en las gluteninas, sobre todo en las gliadinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\omega$  la de mayor toxicidad para los enfermos es la  $\alpha$ -gliadina.<sup>20</sup> Para quienes padecen la enfermedad, la opción es la alimentación libre de gluten de la que se dispone; incluso, aunque para los pacientes católicos podría plantearse el dilema de recibir la hostia y exacerbar por esto su enfermedad, hay disposiciones eclesíásticas con otras opciones de comunión.<sup>23</sup> Sin embargo, para obviar todo tipo de dificultades al respecto, para algunos basta con recurrir a curanderos como el navarro Txumari Alfaro, practicante de la llamada nueva medicina germánica,<sup>ix</sup> quien el 29 de diciembre de 2016 afirmó en la televisión pública vasca<sup>x</sup> que cura la celiacía, pues, según él, la causa última de todo mal es un conflicto emocional no asumido, y basta con que seamos conscientes de ello para que la enfermedad desaparezca. Alfaro, además, defiende la conveniencia de beber la propia orina (urinoterapia).<sup>24</sup>

Recientemente han salido a la palestra algunas celebridades que defienden las bondades de la dieta sin gluten, aun sin sufrir de celiacía o intolerancia a este grupo de proteínas, habiendo por imitación, seguidores en la población general, sin que haya aumentado realmente la prevalencia de la enfermedad, por lo menos entre los estadounidenses en los últimos años (1% de la población).<sup>25</sup> Afirman que la dieta libre de

<sup>iv</sup> Herter, en 1908, y Heubener y Hunter evidenciaron las relaciones de la enfermedad con el retraso en el desarrollo de los pacientes (Gallart MF y col. Enfermedades del tubo digestivo, hígado y vías biliares, páncreas, peritoneo y diafragma. Alteraciones del tránsito intestinal. Esprue, diarreas esteatorreicas, en: Pedro-Pons A. [dir.]. Tratado de Patología y Clínica Médicas. Salvat Editores, SA, Barcelona, 1956:472-473).

<sup>v</sup> Ver nota núm. iii.

<sup>vi</sup> Hoff F. Tubo digestivo. Enteritis y dispepsia, en: Patología general clínica. Editorial Labor, SA, Barcelona, 1955:367-368; ver también notas iii y iv.

<sup>vii</sup> Lehndorff y Mauttner hicieron determinaciones de proteínas en las heces y propusieron el nombre dicho (Jiménez DC. Lecciones de patología médica. Editorial Científico Médica, Madrid, 1947;V:595; Casas SJ. Enfermedades del intestino. Enteropatías inflamatorias difusas no ulcerosas. Spru, en: Bañuelos M [dir.]. Manual de patología médica. Editorial científico médica, Barcelona, 1943;III:350).

<sup>viii</sup> Anticuerpos desarrollados como respuesta al daño al endomiso (capa interna de fibras reticulares que envuelve cada una de las fibras musculares); los de tipo IgA tienen especificidad de 100% (Prieto VJM, Yuste AJR. Enfermedad celiaca, en: Balcells. La clínica y el laboratorio. Madrid: Elsevier España, SL, 2010:488-489).

<sup>ix</sup> Pseudoterapia inventada por el médico alemán Ryke Geerd Hamer, quien considera que enfermedades como el cáncer y el SIDA se deben a conflictos emocionales no asumidos, y dice que la medicina convencional es parte de una conspiración judía para eliminar a los no judíos. R. G. Hamer ha sido inhabilitado en su país.

<sup>x</sup> En el programa *¡Ahora!*, de ETB 2; la intervención duró 12 minutos.



gluten les ayuda a reducir peso. Coincide que muchos de los alimentos que contienen gluten son alimentos hipercalóricos. Evidentemente, si se evitan estos productos y se reemplazan por alimentos con menos contenido energético, eso ayudará a reducir el peso corporal. Esto es así, independientemente del hecho de que contengan o no gluten. Una dieta basada en alimentos sin gluten no es adecuada para las personas que no son intolerantes a esta proteína, ni se ha probado algún beneficio.<sup>25</sup> De hecho, muchos de los productos sustitutivos de los productos con gluten pierden sabor y para conseguir mayor palatabilidad se utilizan cantidades mayores de azúcar y de grasas *trans*. La falta de fibra es, además, uno de los problemas que pueden encontrarse en una dieta sin gluten, así como la deficiencia de hierro y calcio.<sup>25,26</sup>

La lista de mitos alimentarios puede agrandarse todo lo que se desee: “La lechuga produce sueño, evita el infarto y disminuye el colesterol”, “El limón produce anemia, porque se come los glóbulos rojos”, “Habas, guisantes, lentejas y garbanzos se deben comer en medio de las comidas, porque tomados al principio pueden producir vómitos y al final pueden provocar pesadillas”, “Las espinacas dan fuerza”, “Las legumbres tienen muchas proteínas”, “Se debe comer mucha carne para estar fuerte”, “Son mejores los huevos morenos que los blancos”, “Las nueces son buenas para el cerebro”, “Mujer embarazada debe comer por dos”, etc.

En el caso específico de la leche, hay varios mitos: “La leche engorda”, “La leche sólo es para niños”, “La leche puede producir cáncer”, etc. En relación con el primer mito mencionado, el consumo de lácteos, en el contexto de una dieta con un aporte energético adecuado, no contribuye a la aparición de obesidad; en forma comparativa, un vaso de leche entera aporta 8 g de grasa, lo que equivale a la grasa de la quinta parte de un tamal; en todo caso, si la grasa fuera relevante, la leche semidescremada tiene

45% menos grasa, y la *light*, 65% menos. Con respecto al consumo de leche supuestamente exclusivo de ciertas etapas de la vida, una taza de leche entera contiene 286 mg de calcio, lo que representa 29% del requerimiento diario de una mujer adulta; la ingestión de calcio debe acompañarse del consumo adecuado de vitamina D, de 600 a 4,000 U de la dieta; el calcio de la leche es altamente biodisponible, en comparación con el de algunas verduras como espinaca o berro, que tienen un alto contenido de oxalatos, lo que disminuye la disponibilidad; en la ancianidad sobreviene la sarcopenia, por lo que la ingesta de leche resulta útil por su aporte de aminoácidos ramificados, particularmente la leucina, induciéndose el anabolismo muscular. Acerca de la posible asociación entre ingesta de leche y cáncer, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer tiene una clasificación de las sustancias para mostrar si son sospechosas de causar cáncer, dividiéndolas en cinco categorías según el grado de evidencia de su posible carcinogenicidad, la leche no se ha enlistado en alguno de los grupos.<sup>27</sup> En otros estudios que han analizado la relación entre ingesta de leche y cánceres de hígado, vesícula, mama y próstata, los resultados han sido contradictorios.<sup>28</sup>

La causa de ciertos padecimientos se ha relacionado con determinado tipo de dieta, por ejemplo, se ha postulado que la apendicitis está relacionada con: gran consumo de carne, especialmente de carnes conservadas y congeladas, ingestión de plátanos, aumento del consumo de azúcar e ingestión de cantidades inadecuadas de celulosa. Sin embargo, existen varios hechos que sirven para desmontar este mito: con frecuencia el núcleo central de los apendicolitos está formado por restos de celulosa, y es indudable que las concreciones juegan un papel importante en la génesis de la apendicitis aguda; en relación con los otros alimentos mencionados, el mito probablemente ha tomado su origen en referencias ocasionales provenientes de China, aduciendo la supuesta rareza de la apendicitis en ese país,

y también en otros países en donde los sujetos de raza blanca se hallan en minoría, pero las publicaciones de cirujanos que han trabajado en China demuestran que la apendicitis es mucho más frecuente en ese país de lo que generalmente se cree. Mientras el régimen alimenticio de los chinos, al parecer, es el mismo que hace varios siglos, la apendicitis se descubre cada vez con más frecuencia. Lo mismo puede decirse respecto a otros países. Informes de Java, India e islas Filipinas demuestran que la apendicitis no constituye una rareza quirúrgica, sin que haya diferencias anatómicas entre los apéndices de los sujetos de diferentes razas.<sup>29</sup>

Mención aparte merecen algunos conceptos que suelen prestarse a confusión, como es el caso de los alimentos sanos y naturales; algunas publicaciones, cuyos autores son avalados por el naturismo, hablan de alimentos saludables.<sup>30</sup> La afirmación de que un alimento, por el hecho de ser natural o ecológico, tiene garantizado un mayor valor nutricional, sólo es parcialmente cierta. Es importante diferenciar los conceptos de sano y natural, ya que, aunque a veces puedan coincidir, son radicalmente diferentes. Es sorprendente y curioso que las mismas personas que defienden los alimentos sanos y naturales incluyen en su alimentación alimentos que suponen complicadísimos procesos tecnológicos en su elaboración. Hay que evitar la idea de que lo natural se asocia con bueno y lo artificial con malo o perjudicial. Un producto puede ser natural y no por ello favorecer el establecimiento o el mantenimiento de la salud. Un claro ejemplo lo constituyen ciertas setas venenosas, que, aunque naturales, su consumo puede provocar intoxicaciones y en algunos casos la muerte.<sup>7</sup>

Si bien este artículo trata de los mitos que existen alrededor de la alimentación, es importante hacer una distinción de cuáles alimentos resultan ser inofensivos (hasta cierto punto) y cuáles representan un riesgo para la salud, sobre todo,

para las personas que son susceptibles a creencias muy poco o mal fundamentadas. Tal es el caso de ciertos suplementos que aseguran ser de origen natural, e inoocuos para la salud, pero de los que existen evidencias suficientes de que tienen alto riesgo de toxicidad hepática, y que en algunos casos llevan a la muerte. Un ejemplo es el germander, comercializado en Francia en 1986, y retirado en 1992, después de notificarse casos de hepatotoxicidad, uno de los cuales progresó a hepatitis fulminante. La efedra se ha vinculado con lesión hepática y su constituyente activo, la efedrina, puede provocar hepatitis aguda e insuficiencia fulminante. El caso de hepatotoxicidad por productos de Herbalife® ha sido uno de los más importantes y estudiados.<sup>31</sup> En 2006, el gobierno colombiano prohibió varios productos de esta empresa por sus efectos farmacológicos colaterales. En abril de 2008, fue desaconsejado su consumo en España, por sospecha de su relación con nueve casos de intoxicación hepática, entre 2003 y 2007, y de 37 casos en otros países, como Islandia, Suiza e Israel entre 1992 y 2006. Aunque el informe de ese estudio no descarta que el daño hepático pudiera deberse a identificaciones erróneas de las especies botánicas utilizadas, que la concentración de los principios activos sea variable en función de las características ambientales del cultivo, o que existan posibles adulteraciones y contaminaciones químicas y biológicas.<sup>32</sup>

Por supuesto, entre la lista de mitos alimentarios, no podían faltar los conceptos al respecto de los naturistas; el naturista chileno Manuel Lezaeta Acharan (1881-1959), en su clásica obra *Medicina natural al alcance de todos*, vierte conceptos como: “nutrición pulmonar”, “nutrición cutánea”, afirmando que “la nutrición depende de la temperatura del aparato digestivo” y que hay “alimentos que refrescan y alimentos que afiebran”.<sup>33</sup> La medicina natural enunciada por Lezaeta Acharán y continuada por su hijo, Rafael Lezaeta Pérez Cotaños, está influida por las enseñanzas del padre





Tadeo de Wiesent (1858-1926). Lezaeta Acharán también publicó el libro titulado: “El iris de tus ojos revela tu salud”<sup>34</sup> y, además, consideraba que no existían las enfermedades infecciosas microbianas, basado este último concepto en el pasaje bíblico de Mc. 7,15<sup>xi</sup>,<sup>32</sup> el cual en el contexto sólo hacía referencia a la hipocresía de los fariseos y los escribas (Mc 7,5-6).

Asimismo, también a lo largo de los siglos, a diferentes productos y especialmente a ciertos alimentos se les ha mitificado atribuyéndoles grandes y milagrosas propiedades, no siempre ciertas, por ejemplo: miel, vinagre de manzana, bayas de saúco, jalea real, propóleo, ginseng, etc.<sup>7</sup>

Además de todo este mar de creencias y mitos alimentarios, existen en el mercado suplementos alimenticios a los que se les asignan propiedades curativas, y milagrosas, incluso para los casos más difíciles. En las últimas décadas, han proliferado sustancias que ayudan a perder peso, y que se anuncian de manera muy llamativa como “moléculas devoradoras de grasa”, “disuelve la grasa”, “calorías quemadas”, “absorbentes de grasa” y, por supuesto, se promocionan como inofensivos y sin contraindicaciones, ya que son “sustancias naturales”, “derivadas de plantas”.

Por lo general, los productos o complementos dietéticos utilizados para perder peso carecen de los efectos que reclaman en los anuncios. En el mejor escenario, tienen una acción indirecta, haciendo psicológicamente más fácil seguir una dieta hipocalórica y así poder perder peso. Además, por lo general, no tienen los efectos deseados de los tratamientos farmacológicos y no siempre carecen de efectos secundarios. Algunos ejemplos de los suplementos mencionados son: el alga espirulina, garcinia cambogia, té verde, picolinato de cromo, guaraná, etc.<sup>35</sup>

<sup>xi</sup> “...Ninguna cosa externa que entra en el hombre puede mancharlo; lo que lo hace impuro es aquello que sale del hombre...”.

En un estudio experimental realizado por Lydia Fernández, María Dolores García-Prieto y Salvador Zamora se seleccionó una muestra de 69 individuos con sobrepeso u obesidad (58 mujeres y 11 hombres), con edad media de 35.4 años (15-64 años), que participaron durante seis meses en un programa de pérdida de peso, con el objetivo de lograr su peso saludable, según su género, edad y altura, manteniéndolo a lo largo del tiempo, así como incorporando hábitos dietéticos y de estilo de vida saludables. La población se dividió en dos grupos homogéneos y ambos grupos recibieron una dieta equilibrada e hipocalórica (1,500 kcal/día), de acuerdo con las recomendaciones sobre energía y nutrientes para la población española. Las preferencias dietéticas y el poder adquisitivo de los participantes se tuvieron también en cuenta. Uno de los grupos recibió, además, un suplemento para perder peso, hecho de una mezcla de agentes saciantes (quitosano, fucus, spirulina y *Garcinia cambogia*) y agentes lipolíticos (té verde y picolinato de cromo).

Los resultados de este estudio muestran, una vez más, que cuando un individuo come una dieta hipocalórica, perderá peso, y que los suplementos probados en este estudio, que supuestamente están destinados a ayudar a perder peso, no modifican la pérdida de peso, producida por la dieta hipocalórica. Para ninguna de las sustancias tratadas hay evidencias experimentales que muestran que pueden actuar disminuyendo el volumen o la cantidad de tejido adiposo. Esto no excluye la importancia que estas sustancias pueden tener para lograr los objetivos de la pérdida de peso, como una ayuda psicológica, mediante el aumento de la motivación, o el apego a la dieta.<sup>36</sup>

## EPÍLOGO

En el transcurso de la historia la alimentación humana se ha visto influida por prescripciones religiosas, que algunos afirman haber recibido

por medio de visiones;<sup>37</sup> en cuanto a las tres religiones monoteístas mayoritarias destaca lo siguiente: el término que se utiliza para referirse a los alimentos aceptados según la *Sharia*, la ley islámica, es *Halal*; los alimentos que no son considerados *Halal* reciben el nombre de *Haram*.<sup>38</sup> En la religión musulmana también hay restricciones dietéticas en periodos como el Ramadán.<sup>7</sup> Los judíos se guían por la *cashrut* para su alimentación, ya que designa lo que es apropiado para ser ingerido; los alimentos que cumplen los preceptos de la *cashrut* se consideran *casher* o *kosher*; los que no cumplen los preceptos de la religión se denominan *trefá* o *taref*. En el caso del cristianismo, las prohibiciones alimentarias prácticamente fueron abolidas, como se puede apreciar en Mc 7,15, y en He 10, 9-16,<sup>39,40</sup> exceptuando las restricciones dietéticas de ciertos periodos, como la Cuaresma, etc.<sup>7</sup> En ocasiones, las prohibiciones dietéticas religiosas tienen un origen práctico y racional, por ejemplo, el tabú de la vaca sagrada de la India parece una contradicción en un pueblo que padece hambre, pero si sacrificasen la vaca, el hambre aumentaría; en una agricultura y economía tan precaria como la hindú, la vaca parece bueyes que son importantes para arar y para el transporte, proporciona leche y sus derivados, sus excrementos se utilizan como fertilizantes y combustible; si se comen la vaca, se paliaría el hambre instantánea, pero a mediano y a largo plazo, el sistema económico tan precario se derrumbaría y, por tanto, aumentaría el hambre; la prohibición religiosa evita la tentación de comerse a la vaca.<sup>7</sup> Pero, independientemente de la confesión religiosa, también la alimentación se ha visto influida, y deformada, por diversos mitos; incluso, se ha postulado que la fertilidad y el sexo del feto pueden ser influidos por la alimentación.<sup>41</sup>

Los mitos, por desgracia, no son exclusivos de la Nutriología, también existen en otras especialidades médicas, como: la Andrología,<sup>42</sup> la Reumatología,<sup>43</sup> la Obstetricia,<sup>43</sup> la Fisiatría<sup>44</sup>

y la Oftalmología.<sup>45</sup> En el caso de la Dermatología, la existencia de la enfermedad llamada dermatitis solar hipocromiante para algunos es un mito, pues sería sólo otro nombre de la pitiriasis alba,<sup>46</sup> en cambio, para otros, es una afección diferente.<sup>47,48</sup> La Hematología también cuenta con un tema controvertido, el biotopograma (hematología topográfica): para algunos constituye una actualización, sistematización y formalización de la investigación de las diferencias del contenido celular de la sangre que Víctor Schilling publicó en 1919,<sup>49</sup> en cambio, para otros, es un mito de la Hematología mexicana.<sup>50</sup> También existen mitos en la Cirugía,<sup>51-53</sup> Inmunología,<sup>54,55</sup> Odontología,<sup>56-58</sup> Gastroenterología,<sup>59</sup> Infectología,<sup>60,61</sup> Cardiología,<sup>62,63</sup> Medicina Transfusional,<sup>64</sup> Medicina Genómica,<sup>65</sup> etc., además de los ya mencionados.

La prescripción de un correcto plan alimenticio debe tener como base el conocimiento adecuado de la Bromatología (del gr. *bromatos*, alimento, y *logos*, tratado),<sup>66</sup> y de lo que implica la dieta en el estado de salud<sup>67</sup> para poder hacer las modificaciones correspondientes en los estados patológicos, según se requiera en cada caso (por ejemplo, dieta hiposódica, baja en proteínas, suplementada con alfa cetoanálogos de aminoácidos para el nefrópata; dieta baja en purinas para el hiperuricémico, etc.), como se describe en los textos correspondientes.<sup>68,69</sup>

## REFERENCIAS

1. Padrón F. Los alimentos. En: El médico y el folklore. Talleres Gráficos de la Editorial Universitaria. San Luis Potosí, SLP, México, 1956;309-329.
2. Hernández RM, Sastre GA. Importancia de la dieta en relación con la salud. En: Tratado de Nutrición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1999:39.
3. Lambrecht B. La guerra de los alimentos transgénicos. Barcelona: RBA Libros, 2003.
4. Pérez-Escamilla LM. Recopilación de información e investigaciones realizadas para comprobar la inocuidad de los alimentos transgénicos. Tesis de licenciatura en Nutrición. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro, México, 2010.



5. Sylvestsky AC, Jin Y, Clark EJ, Welsh JA, Rother KI, Talegawkar, SA. Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(1):
6. Gil HA (dir.). Tratado de Nutrición. Nutrición humana en el estado de salud. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010;III/IV.
7. Zamora NS, Larqué DA, Pérez LF. Errores, mitos y realidades en la alimentación. En: Gil HA (dir.). Tratado de Nutrición. Nutrición humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010:513-528.
8. Pilcher J. ¡Vivan los tamales! La comida y la construcción de la identidad mexicana. México: Ediciones de la Reina Roja, Conaculta, Ciesas, 2001.
9. Aguilar RS. Alimentando a la nación: género y nutrición en México (1940-1960). *Rev Estud Soc* 2008 abr.;(29):28-41 (disponible en: <http://res.uniandes.edu.co/view.php/425/1.php>) (consultado el 03-02-2017).
10. Pío MJ. La ciencia de la nutrición y el control social en México en la primera mitad del siglo XX. *Relaciones* 2013;133:225-255.
11. Pérez LAB, Palacios GB, Castro BAL. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. México: Fomento de Nutrición y Salud, A.C.-Editorial Ogali, 2008.
12. Saúl A, Peniche J, Arellano I. Acné y rosácea. Acné y dietas. En: Lecciones de Dermatología. México: Méndez Editores, 2001;530.
13. Escalante-Jibaja E, Saettone-León A. Acné y dieta. *Dermatol Peru* 2006;16(1):61-65.
14. Boden HP, Zaías N. Biología de las uñas. Propiedades químicas y físicas. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF. Dermatología en medicina general. Editorial Médica Panamericana, 1988;1:336.
15. Falsos mitos en alimentación 2017 ene. 22 WebConsultas Healthcare, S.A. (disponible en: <http://www.webconsultas.com/dieta-y-nutricion/dieta-equilibrada/falsos-mitos-en-alimentacion-807>) (consultado el 21-01-2017)
16. Castillo A. Diez mitos alimentarios para desterrar y tres para valorar. *El Mundo* 2015 oct. 29 (disponible en: <http://www.elmundo.es/vida-sana/2015/10/29/562a55daca4741922d8b4608.html>) consultado el 21-01-2017).
17. Uriarte BV. Vitaminas y minerales. En: Uriarte BV, Trejo FCSS Farmacología Clínica. México: Editorial Trillas, 2003;605-625.
18. Galarza V (Coord.). Falsos mitos sobre la alimentación. Confederación (de ámbito estatal) de Consumidores y Usuarios, Madrid, 2008:15.
19. Verdades y mentiras sobre la alimentación (disponible en: <http://www.aula21.net/nutricion/mitos.htm>) (consultado el 21-01-2017).
20. Mataix VJ, Maldonado LJ. Síndromes de malabsorción y malabsorción. Enfermedad celíaca. En: Mataix VJ (Edit.). Nutrición y alimentación humana. Barcelona: Editorial Océano, 2005;2:1000-1004.
21. Uscanga DLF, Remes TJM. Enfermedad celíaca, en: Villalobos PJJ, Olivera MMA, Valdovinos DMA. *Gastroenterología*. México: Méndez editores, 2006:307-311.
22. López GMC, Milke GP, Vega RS. Nutrición en gastroenterología. Enfermedad celíaca. En: Villalobos PJJ, Olivera MMA, Valdovinos DMA. *Gastroenterología*. México: Méndez editores, 2006:764-765.
23. de la Torre LT. Orientaciones sobre la Comunidad de los enfermos celíacos. *El Olivo* 2010 abr. 14 (disponible en: <http://infocelica.com/blog/elolivo.php/1004140758-orientaciones-sobre-la-comuni>) (consultado el 03-02-2017).
24. Gámez LA. Txumari Alfaro dice en ETB que cura la celiaquía. *Magonia* 2017 ene. 2 (disponible en: <http://magonia.com/>) (consultado el 03-02-2017)
25. Seon CR, Unalp-Arida A, Ruhl CE, Brantner TL, et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: Findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2017;92(1):30-38.
26. ¿Tiene beneficios seguir una dieta sin gluten si no eres celíaco? 2015 ago. 26 (disponible en: <https://www.vitonica.com/alimentos/tiene-beneficios-seguir-una-dieta-sin-gluten-si-no-eres-celico>) (consultado el 21-01-2017).
27. Carranza I. El papel de la leche en la alimentación. Principales mitos acerca del consumo de leche de vaca. Cuadernos de Nutrición, Fomento de Nutrición y Salud, A.C., 2017 jun.
28. Murillo-Godínez G, Pérez-Escamilla LM. Leche animal y algunas enfermedades humanas, ¿relación causal? *Portalesmedicos.com* 2015 ago. 22;X(15):564-569
29. Portis SA. El problema del apéndice vermiforme. El mito de la relación entre apendicitis y dieta alimenticia, en: *Enfermedades del Aparato Digestivo*. México: Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, 1955:791.
30. Möller E. Alimentos saludables de la A a la Z. Una guía de posibilidades para comer sano, variado y muy sabroso. México: Random House Mondadori, 2006.
31. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Boegli-Stubler K, et al. Severe hepatotoxicity after ingestion of Herbalife® nutritional supplements contaminated with bacillus subtilis. *J Hepatol* 2008;48(2):S363-S364.
32. Méndez RY. Hepatotoxicidad de medicamentos para el tratamiento de la obesidad. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;Supl.2(76):19-20 (disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/hepatotoxicidad-medicamentos-el-tratamiento-obesidad/articulo/X0375090611354274/>) (consultado el 03-02-2017).
33. Lezaeta AM. Medicina Natural al alcance de todos. México: Editorial Pax México, Librería Carlos Cesarman, S.A., 1997:passim

34. Manuel Lezaeta Acharán (disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Manuel\\_Lezaeta\\_Achar%C3%A1n](https://es.wikipedia.org/wiki/Manuel_Lezaeta_Achar%C3%A1n)) (consultado el 01-02-2017).
35. Zamora NS, Pérez-Llamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: Impact on the problems of obesity. *Nutr Hosp* 2013 sept.;28(supl. 5):81-88.
36. Fernández L, García-Prieto MD, Zamora S, comunicación personal con Pérez-Escamilla, Lizeth Mariel.
37. de White EG. Consejos sobre el régimen alimenticio. Publicaciones interamericanas. Pacific Press Publishing Association. Mountain View, California, EE. UU. de N. A., 1968.
38. Minue. Alimentos prohibidos en cada religión: el islamismo 2014 mar. 27 (disponible en: <https://www.directoalpaladar.com/cultura-gastronomica/alimentos-prohibidos-en-cada-religion-el-islamismo>) (consultado el 19-01-2017).
39. Minue. Alimentos prohibidos en cada religión: el judaísmo 2014 abr. 10 (disponible en: <https://www.directoalpaladar.com/cultura-gastronomica/alimentos-prohibidos-en-cada-religion-el-judaismo>) consultado el 19-01-2017).
40. Minue. Alimentos prohibidos en cada religión: el judaísmo 2014 abr. 18 (disponible en: <https://www.directoalpaladar.com/cultura-gastronomica/alimentos-prohibidos-en-cada-religion-el-cristianismo>) (consultado el 19-01-2017).
41. Baretta A. El método Baretta (disponible en: <http://www.abif.com.ar/el-metodo-baretta/>) (consultado el 19-01-2017).
42. Jaspersen GJ. Andropausia. Mitos y realidades. *Bol Col Mex Urol* 2004 ene.-dic.;XIX(1):36-40.
43. Amigo CMC. Lupus y embarazo. Mitos y evidencias. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999;44(4):183-191.
44. Juárez SG. Toxina botulínica: Uso en medicina de rehabilitación, mitos y realidades. *Rev Mex Med Fis Rehab* 2004;16(2):37-40.
45. Graue WE. Mitos populares. En: *Oftalmología en la práctica de la Medicina General*. México: Facultad de Medicina UNAM-McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2009: *passim*
46. Magaña GM, Magaña LM, Casarín BJ. Trastornos de la pigmentación. Pityriasis alba, en: *Dermatología*. México: Facultad de Medicina UNAM-Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., 2003:240-242.
47. Saúl A, Peniche J, Arellano I. Dermatitis reaccionales. Discromías, en: *Lecciones de dermatología*. México: McGraw-Hill, 2015:432.
48. Saúl A, Peniche J, Arellano I. Discromías. Pityriasis alba, en: *Lecciones de dermatología*. México: McGraw-Hill, 2015:466-468.
49. Sánchez YL, Cruz MR. Hematología topográfica. México: Porrúa, 2004.
50. Ruiz-Argüelles, Guillermo José, comunicación personal, por correo-e, con Murillo-Godínez, Guillermo.
51. Ballesteros AA. Precorte del ámpula de Vater. Mitos y realidades. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61(4):396-397.
52. Eraña GLH, Nobrigot KD, Rivera A, Peña AR. Mitos y realidades acerca de la circuncisión. *Rev Mex Pueric Ped* 1997;5(22):155-157.
53. Escotto SI, Rodríguez TJM, Padilla SL, Rodríguez RN. Factores de crecimiento en el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos. Mitos y realidades. *Rev Mex Angiol* 2001;29(3):75-82.
54. Coria LJJ, Reyes BM, Castañeda NJL. Vacunación con DPT. Mitos y realidades. *Rev Enf Inf Ped* 1997;10(39):100-103.
55. Moreira RMN. Vacuna conjugada contra haemophilus influenzae tipo b. Mitos y realidades. *Rev Med IMSS* 2000;38(1):31-37.
56. Díaz RRM, Martínez SC, Vértiz RJ, Rodríguez SM. Mitos, prejuicios y realidades del tratamiento odontológico durante el embarazo. *Opinión médica*. *Ginecol Obs Mex* 1998;66(12):507-511.
57. Baluga JC. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality?. *Rev Alergia Mex* 2003 sept.-oct.;50(5):176-181
58. Espinosa MA, Anzures LB. Dentición primaria infantil. Mitos y realidades. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66(1):43-47.
59. Vandenplas Y. Mitos y realidades de los probióticos. *Rev Enf Inf Ped* 1998;11(46):184-186.
60. Rodríguez RS. Mitos y realidades en el tratamiento de faringoamigdalitis estreptocócica. *Rev Enf Inf Ped* 1998;11(E1):19-22.
61. Escobar MC, Petrasovits A, Peruga A, Silva N, Vives M, Robles S. Mitos sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en América Latina. *Salud Pública Mex* 2000;42(1):56-64.
62. Luque CAF, Eguía BA. La ruptura de mitos y la consolidación de realidades. Análisis preliminar del Heart Protection Study. *Rev Mex Cardiol* 2002;13(2):67-70.
63. Cohen-Solal A. Insuficiencia cardíaca diastólica: ¿mito o realidad? En: González CA. *Insuficiencia Cardíaca*. México: Ediciones Médicas Actualizadas, 2005;161-168.
64. Segura EL. Mitos y realidades de la utilización de sangre segura para las transfusiones. *Gac Med Mex* 2003;139(S3):S75-S77.
65. Lisker R. Medicina genómica. Mitos y realidades. *Rev Invest Clin* 2004;56(4):554-560.
66. Braier B. *Bromatología*. Buenos Aires. Aniceto López Editor, 1939.
67. Quintín OJ. *Dietética*. Nutrición normal. México: Impresora de libros, 1963;I/IV.
68. Quintín OJ. *Dietética*. Alimentación de enfermos. Ediciones Oasis S.A., 1964;II/IV.
69. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología Médica*. México: Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.-Fundación Mexicana para la Salud, A.C., 2008.



## Carcinoma de células pequeñas en la unión gastroesofágica

Miranda-Aquino T<sup>1</sup>, Pérez-Topete SE<sup>1</sup>, Hernández-Portales JA<sup>2</sup>, Casillas-Romo A<sup>3</sup>, López-Chuken Y<sup>4</sup>

### Resumen

Los tumores de células pequeñas extrapulmonares pueden aparecer en múltiples órganos y forman una rara afección clínico-patológica de tumores neuroendocrinos, con gran proliferación epitelial y con comportamiento biológico agresivo. El tubo gastrointestinal es la fuente más común de tumores de células pequeñas extrapulmonares. Nuestro caso clínico describe un paciente con carcinoma de células pequeñas en la unión gastroesofágica, que fue diagnosticado en el contexto de sangrado de tubo digestivo alto. Se excluyó un tumor pulmonar primario; el paciente recibió quimioterapia, quimiorradioterapia y radioterapia cerebral profiláctica, con buena evolución clínica. Nuestro caso se trata de una rara afección clínica, lo que evidencia la importancia de diagnosticar enfermedades poco frecuentes. Existe poca evidencia en la bibliografía de cómo deben tratarse estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** carcinomas de células pequeñas extrapulmonares, carcinomas de células pequeñas de la unión gastroesofágica, carcinomas de células pequeñas gastrointestinales, fenómeno de Azzopardi, radioterapia cerebral profiláctica, cisplatino, etopósido.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):403-406.

## Gastroesophageal junction small cell carcinoma.

Miranda-Aquino T<sup>1</sup>, Pérez-Topete SE<sup>1</sup>, Hernández-Portales JA<sup>2</sup>, Casillas-Romo A<sup>3</sup>, López-Chuken Y<sup>4</sup>

### Abstract

Extrapulmonary small cell carcinomas (EPSCC) can arise in multiple organ sites and form a rare clinicopathological entity of high proliferative epithelial neuroendocrine tumors with aggressive biological behavior. Gastrointestinal is the most common source of EPSCC. We report a case of gastroesophageal junction small cell carcinoma, which was diagnosed in the context of upper gastrointestinal bleeding. A primary small cell lung carcinoma was excluded. Chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy and prophylactic cranial radiotherapy were given, with good clinical outcome. Our case of a very rare condition highlights the importance of recognizing atypical pathologic diagnoses. More research needs to be conducted with EPSCC patients in order to better characterize disease pathogenesis, and an optimal disease management.

**KEYWORDS:** extrapulmonary small cell carcinomas; gastroesophageal junction small cell carcinomas; gastrointestinal small cell carcinomas; Azzopardi phenomenon; prophylactic cranial radiotherapy; cisplatin; etoposide.

<sup>1</sup> Medicina Interna.

<sup>2</sup> Neumología y Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Gastroenterología.

<sup>4</sup> Oncología.

Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 29 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. Tomás Miranda Aquino  
tomas\_miranda\_a@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Miranda-Aquino T, Pérez-Topete SE, Hernández-Portales JA, Casillas-Romo A, López-Chuken Y. Carcinoma de células pequeñas en la unión gastroesofágica. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):403-406.

## ANTECEDENTES

Los carcinomas de células pequeñas extrapulmonares son una afección rara de tumores neuroendocrinos con alta proliferación epitelial y comportamiento agresivo. Son poco descritos en la bibliografía y su tratamiento se extrapola de la experiencia de los carcinomas de células pequeñas de pulmón.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años, sin antecedentes médicos de importancia. Inició su padecimiento actual una semana previa a su ingreso, al manifestar evacuaciones melénicas; se le agregó disnea y palpitaciones, motivo por el que acudió al servicio de urgencias. A su llegada se encontró con signos vitales normales; a la exploración física se encontró con palidez de tegumentos, el resto de la exploración sin anomalías. Estudios de laboratorio revelaron hemoglobina de 4.5 g/dL, volumen corpuscular medio 80.2 fL, concentración media de hemoglobina 26.2 g/dL, el resto de paraclínicos normales.

El paciente recibió transfusiones sanguíneas, se le realizó endoscopia superior (**Figura 1**), que reveló un tumor exofítico, friable y ulcerado en la unión gastroesofágica. La biopsia demostró un carcinoma de células pequeñas indiferenciado (**Figura 2**); la inmunohistoquímica fue positiva para cromogranina A, sinaptofisina y CD56. La tomografía computada con contraste intravenoso confirmó el tumor, que se extendía 10.1 cm desde la porción distal del esófago hasta el cardias, con diámetro de 3.4 cm. Se encontraron además ganglios linfáticos de hasta 1.9 cm adyacentes a la curvatura menor del estómago. No se encontró evidencia de tumoración en pulmones ni metástasis a distancia. Se realizó resonancia magnética de cerebro con contraste intravenoso sin datos de metástasis.

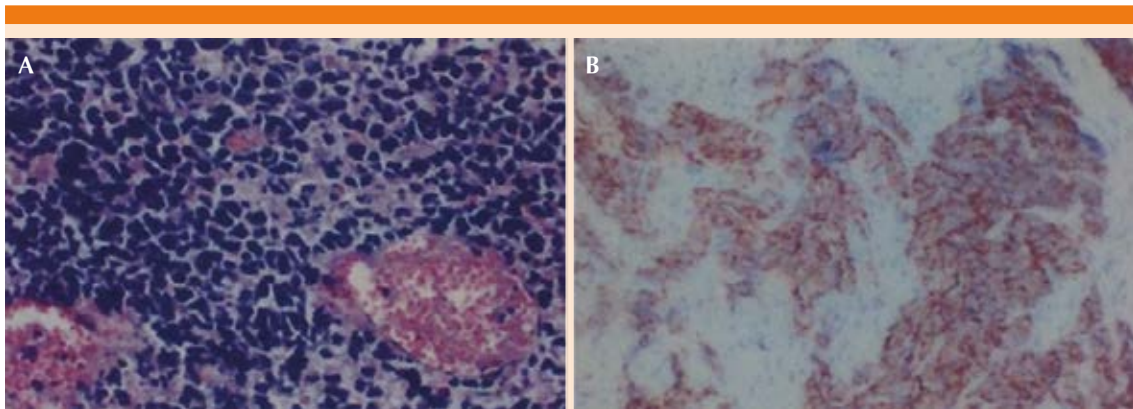


**Figura 1.** Endoscopia superior que demuestra una masa de aspecto neoplásico, parcialmente estenosante, con extensión circunferencial del 100%. Se localiza en la unión gastroesofágica; se extiende desde 37 cm hasta 46 cm de la arcada dentaria dentro de la cavidad gástrica.

El paciente recibió cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino-etopósido, posteriormente se le administró quimiorradioterapia neoadyuvante con paclitaxel-carboplatino. Subsiguientemente se le dio radioterapia cerebral profiláctica. Un año después se encontró asintomático y la endoscopia superior de control evidenció ausencia de tumoración, además, la tomografía por emisión de positrones no mostró actividad metastásica.

## DISCUSIÓN

Los carcinomas de células pequeñas extrapulmonares son una afección rara de tumores neuroendocrinos con alta proliferación epitelial y comportamiento agresivo. Se han descrito múltiples sitios extrapulmonares primarios, como la cabeza y el cuello, esófago, estómago, páncreas, vejiga, colon, vesícula biliar, riñón, próstata y cuello uterino.<sup>1</sup> Lo describieron Du-



**Figura 2.** A. Neoplasia escasamente diferenciada, compuesta de células con citoplasma escaso, núcleo hiperromático, en nidos y con necrosis; se observa el fenómeno de Azzopardi. B. Inmunohistoquímica con sinaptofisina positiva.

quid y Kennedy<sup>2</sup> y representa cerca de 2-4% de los carcinomas de células pequeñas.

La edad media de manifestación es en la séptima década de la vida.<sup>3</sup> La proporción masculino:femenino es de 1:1.3.<sup>3</sup> A diferencia de los carcinomas de células pequeñas de pulmón, los extrapulmonares no se relacionan con el tabaquismo.<sup>4</sup>

Para hacer el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas extrapulmonares se deben cumplir tres criterios: a) el tumor debe demostrar características de carcinoma de células pequeñas; b) debe excluirse carcinoma de células pequeñas de pulmón, por tomografía contrastada de tórax preferentemente; c) citología de esputo normal o hallazgos negativos por broncoscopia.<sup>5</sup>

El criterio histológico para el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas extrapulmonares incluye muchas cualidades nucleares de los carcinomas de células pequeñas: núcleo hiperromático en sal y pimienta, citoplasma escaso, con múltiples figuras mitóticas y necrosis generalmente presentes.<sup>5</sup> Además, puede encontrarse el fenómeno de Azzopardi.<sup>5</sup> A la in-

munohistoquímica se encuentran marcadores de tumores neuroendocrinos, como cromogranina A, sinaptofisina y CD56.<sup>2</sup>

El origen gastrointestinal es el lugar más común de manifestación (33%), seguido del genitourinario (20%), cabeza y cuello (11%) y mama (10%).<sup>3</sup> El esófago es el lugar afectado con más frecuencia a nivel gastrointestinal (53%), seguido del colon (13%), estómago (11%) y la vesícula biliar (8%).<sup>6</sup>

En términos clínicos, los pacientes pueden manifestar anorexia, pérdida de peso, fatiga y diaforesis. Las manifestaciones iniciales de los carcinomas de células pequeñas gastrointestinales se deben a afección local. Los síntomas pueden deberse al efecto de masa de la tumoración, ulceración, sangrado o invasión de estructuras adyacentes; sistémicamente pueden manifestarse como síndromes paraneoplásicos, debido a la secreción de múltiples hormonas.<sup>7</sup>

La enfermedad limitada se define como la localización del tumor dentro de una región con o sin afección de ganglios linfáticos regionales; mientras que la enfermedad extendida se define

como el tumor que ha sobrepasado los límites locorregionales.<sup>2,7</sup> El lugar más frecuente de metástasis de los carcinomas de células pequeñas gastrointestinales es el hígado.<sup>7</sup>

Para pacientes con enfermedad extendida, el tratamiento es esencialmente paliativo, con supervivencia a cinco años muy baja. La curación es posible en la enfermedad limitada; la quimiorradioterapia es de elección para el manejo de carcinomas de células pequeñas gastrointestinales con enfermedad limitada. La quimioterapia debe contener un compuesto de platino y etopósido, por al menos cuatro ciclos, como el tratamiento de nuestro paciente. La radiación debe cubrir todos los sitios afectados por el tumor primario, así como los ganglios linfáticos afectados.<sup>8</sup> La incidencia de metástasis a cerebro es relativamente baja (13%), por lo que la radiación profiláctica de cerebro es controvertida.<sup>9,10</sup> La supervivencia a uno y tres años es de 59 y 29%, respectivamente, la media de supervivencia es de 23 meses para pacientes con enfermedad limitada, comparada con seis meses con enfermedad extendida.<sup>2</sup> Entre los carcinomas de células pequeñas extrapulmonares, los carcinomas de células pequeñas gastrointestinales son los de peor pronóstico.<sup>3,9</sup>

## CONCLUSIÓN

Esta enfermedad es poco frecuente con pronóstico adverso si no se reconoce a tiempo. El paciente del caso comunicado evolucionó favorablemente. Pese a que son pocos los casos reportados de carcinomas de células pequeñas extrapulmonares, existe bibliografía que sugiere

que deben tratarse como carcinomas de células pequeñas de pulmón. Sin embargo, deben realizarse estudios que caractericen mejor a los pacientes con carcinomas de células pequeñas extrapulmonares, para poder ofrecerles un tratamiento óptimo y mejorar la supervivencia.

## REFERENCIAS

1. Ochsenreither S, Marnitz S, Schneider A, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma (EPSCC): 10 years multidisciplinary experience al Charité. *Anticancer Research* 2009;29:3411-3416.
2. Tai H, Cheng H, Yeh T, Kun R, Yen C. Extrapulmonary small cell carcinoma- a medical center's experience. *Chang Gung Med J* 2006;29(6):590-5.
3. Howard S, Regan K, Jagannathan J, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: A Pictorial Review. *AJR* 2011;197(3):W392-W398.
4. Wong YNS, Jack RH, Mak V, Henrik M, Davies EA. The epidemiology and survival of extrapulmonary small cell carcinoma in South East England, 1970-2004. *BMJ Cancer* 2009;9:209.
5. Berniker AV, Abdulrahman AA, Teytelboym OM, Galindo LM, Mackey JE. Extrapulmonary small cell carcinoma: Imaging features with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2015;35:152-163.
6. Eberhardt JM, Brown K, Lo S, Nagda S, Yong S. Extrapulmonary small cell carcinoma of the anal canal: a case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2012;2012:341432.
7. Frances N, Zeichner SM, Francavilla M, Cusnir M. Gastric small-cell carcinoma found on esophagogastroduodenoscopy: A case report and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2013; (2013).
8. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, Herschtal A, et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010;116:888-95.
9. Früh M, Kacsir B, Ess S, Cerny T, Rodriguez R, Plasswilm L. Extrapulmonary small cell carcinoma: An indication for prophylactic cranial irradiation? *Strahlenther Onkol* 2011;187:561-7.
10. Naidoo J, Teo MY, Deady S, Comber H, Calvert P. Should patients with extrapulmonary small-cell carcinoma receive prophylactic cranial irradiation? *J Thorac Oncol* 2013;8:1215-1221.



## Enfermedad granulomatosa crónica

Medrano-E'Vers A<sup>1</sup>, Morales-Hernández AE<sup>2</sup>, Valencia-López R<sup>3</sup>, Hernández-Salcedo DR<sup>4</sup>

### Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad genéticamente heterogénea caracterizada por infecciones bacterianas recurrentes y fúngicas que se distinguen por la formación de granulomas. Su frecuencia en Estados Unidos es de aproximadamente 1:250,000 nacidos vivos. Es causada por defectos en el fagocito nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), que constituye el fagocito oxidasa (phox). Estos defectos genéticos dan como resultado la incapacidad de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) para destruir ciertos microbios. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de función de los neutrófilos, y luego el defecto exacto se determina por genotipo. Las infecciones son causadas generalmente por microorganismos catalasa-positivos. Los sitios frecuentes de infección son los pulmones, la piel, los ganglios linfáticos y el hígado. La formación de granulomas es especialmente un problema en el tubo gastrointestinal y el aparato genitourinario. La enfermedad granulomatosa crónica puede aparecer en cualquier momento desde la infancia hasta la adultez, pero la mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los cinco años de edad, por lo que se destaca la importancia clínica de este caso ocurrido en un adulto mayor.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad granulomatosa crónica.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):407-414.

## Chronic granulomatous disease.

Medrano-E'Vers A<sup>1</sup>, Morales-Hernández AE<sup>2</sup>, Valencia-López R<sup>3</sup>, Hernández-Salcedo DR<sup>4</sup>

### Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is a genetically heterogeneous condition characterized by recurrent, life-threatening bacterial and fungal infections and granuloma formation. The frequency of CGD, in the United States is approximately 1:250,000 live births. CGD is caused by defects in the phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, which constitutes the phagocyte oxidase (phox). These genetic defects result in the inability of phagocytes (neutrophils, monocytes, and macrophages) to destroy certain microbes. The diagnosis is made by neutrophil function testing, and then the exact defect is determined by genotyping. Infections are generally caused by catalase-positive micro-organisms (most bacterial and all fungal pathogens are catalase positive). The frequent sites of infection are lung, skin, lymph nodes, and liver. The formation of granulomata is especially problematic in the gastrointestinal and genitourinary tracts. May present at any time from infancy to late adulthood, but the majority of patients are diagnosed as toddlers and children before the age of five years. Whereby emphasis is made on the clinical significance of this case, which occurs in an older adult.

**KEYWORDS:** chronic granulomatous disease

<sup>1</sup> Médico interno de pregrado.

<sup>2</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor titular.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

**Recibido:** 29 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. Daniel Ramón Hernández Salcedo  
danhs@att.net.mx

### Este artículo debe citarse como

Medrano-E'Vers A, Morales-Hernández AE, Valencia-López R, Hernández-Salcedo DR. Enfermedad granulomatosa crónica. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):407-414.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 75 años de edad que ingresó al servicio de Medicina Interna con los antecedentes familiares de: padre finado a los 115 años por infarto agudo de miocardio, madre finada a los 75 años por cirrosis medicamentosa y hermana finada a los 3 meses de edad por neumonía adquirida en la comunidad. Refirió antecedentes de alergia a varios medicamentos como: ertapenem, ceftriaxona, paracetamol, fosfocil y yodo; y antecedentes traumáticos como fractura de clavícula izquierda a los 17 años, sin complicaciones; antecedentes trasfusionales positivos; tabaquismo positivo suspendido 6 años antes, alcoholismo y toxicomanías durante la juventud. Entre sus antecedentes crónico-degenerativos mencionó enfermedad ácido péptica y síndrome de intestino corto. Los antecedentes quirúrgicos fueron: reducción de fractura de clavícula, apendicectomía, nefrectomía derecha en 2012 debido a cáncer renal, resección transuretral de la próstata en 2012, resección de absceso lumbar derecho en 2013 en 2 ocasiones y absceso recidivante lumbar derecho en 2015, resección de intestino delgado de 70 cm, colectomía ascendente, trasverso y parte del descendente en 2015. Colocación de injerto GORE-Tex Cavografía.

El padecimiento actual inició cinco días después de un ingreso por resección de tumor en la vena cava inferior, caracterizado por dolor en la región lumbar derecha de intensidad 9/10, aumento de volumen, calor en esa región que aumentaba con la palpación y disminuía con analgésicos de manera parcial, por lo que se le llevó al servicio de Urgencias. El paciente ya había tenido abscesos recurrentes durante los tres años previos, motivo por el que se inició protocolo de abordaje diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica.

## DISCUSIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad genética infrecuente del sistema inmunitario que se desarrolla por inmunodeficiencia primaria de la fagocitosis. Janeway la definió por primera vez en 1954 como “enfermedad granulomatosa fatal de la infancia”, por las características de su evolución y alta mortalidad en etapa infantil. También se describe como inmunodeficiencia primaria que se distingue por la incapacidad de destrucción de microorganismos debido a la deficiente producción de anión superóxido y de otras especies reactivas en los fagosomas de los neutrófilos, a pesar de realizar normalmente quimiotaxis, fagocitosis y degranulación.<sup>1</sup>

### Epidemiología

Tiene incidencia de 1 por 250,000 recién nacidos vivos.<sup>2</sup> El 40% de los enfermos se ha registrado en América Latina; en México representa 14% de las inmunodeficiencias primarias;<sup>3</sup> 8% en China, 6% en el este de Europa y en el Medio Oriente 28%.<sup>4</sup> Cabe destacar que es más frecuente en el género masculino que en el femenino; además, alcanza mayor incidencia en comunidades donde hay matrimonios consanguíneos.<sup>5</sup>

En 70% de los casos la enfermedad está ligada al cromosoma X, en los que la descendencia afectada dependerá del sexo del progenitor que porta la mutación, mientras que el resto se relaciona con enfermedad genética autosómica recesiva, en la que ambos padres son portadores de la mutación en uno de los dos alelos del cromosoma, por lo tanto, hay 50% de probabilidad de que sus hijos sean portadores, mientras que hay riesgo de 25% para hijos que tienen la enfermedad y otro 25% no estarán afectados ni serán portadores.<sup>6,7</sup>



### Fisiopatología

Esta enfermedad es originada principalmente por mutaciones en los genes que codifican cinco de las subunidades de la NADPH oxidasa de los neutrófilos y provocan distintos efectos, dependiendo de la proteínas que se encuentran afectadas.<sup>4</sup> Su forma más común es causada por cambios en el gen CYBB que codifica gp91 phox; en 66% de todos los casos es el resultado de mutaciones en el gen gp91phox ligado al cromosoma X (CYBB), seguido por las formas autosómicas recesivas de la enfermedad granulomatosa crónica, con defectos en el gen que codifica para p47phox (NCF-1), que representa 30% de todos los casos. Sólo 5% se deben a mutaciones en CYBA, NCF-2 o NCF-4, que codifican para p22phox, p67phox y p40phox, respectivamente. El complejo enzimático NADPH oxidasa se compone de dos subunidades que abarcan la membrana, gp91phox y p22phox, así como los tres componentes citosólicos p47phox, p67phox y p40phox.<sup>8</sup> Cada uno de éstos tiene efecto adicional en la aparición de manifestaciones gastrointestinales o vasculares.<sup>9</sup> Rac1 y Rac2, proteínas de unión a trifosfato de guanosina de peso molecular bajos, también se asocian con el complejo y están involucradas en la regulación de NADPH oxidasa. Éste tiene efecto en los genes que producen NADPH, como son gp91 y gp22, ya que se encuentran en la membrana del citocromo, y p47, p67 y p40 están en la subunidad citosólica; los cuales al verse alterados disminuirán el peso molecular de los ligandos de la membrana impidiendo la activación de NADPH. Se ha comprobado que en la enfermedad ligada al cromosoma X, los individuos con la variedad autosómica recesiva tienen mayor supervivencia. Investigaciones recientes revelaron mutaciones en el gen CYBB: inserciones, deleciones/inserciones, defectos en sitios de *splicing* y mutaciones *missense*, *nonsense* y en regiones promotoras. En estos sitios de *splicing* sucede con más frecuencia en el intrón 1 del gen CYBB, que consiste en delección de 4

nucleótidos e inserción de 3 nucleótidos, lo que causa un defecto considerable en la codificación genética de las células.

Esto impedirá que la NADPH actúe normalmente en la fagocitosis y defensa contra microorganismos como bacterias y hongos, los cuales provocan infecciones y lesiones granulomatosas entre otras manifestaciones clínicas.<sup>6</sup> Existen mutaciones en 5 subunidades diferentes dentro de los mecanismos en la formación de NADPH oxidasa. La subunidad más afectada es gp91, con 65% de los casos; la que le sigue es la gp47, con 25%; el resto de las subunidades (gp22, gp40 y gp67) se afectarán en menor medida. Algunas de estas unidades también se relacionan con otro tipo de afectaciones, como enfermedad vascular o diabetes por parte de la subunidad gp20, o enfermedad de intestino irritable por la mutación en gp40. La activación de NADPH oxidasa requiere la translocación de proteínas citosólicas phox y Rac a la flavocitocromo unida a la membrana. Tras la activación, NADPH se oxida y los electrones son transportados al otro lado de la membrana, donde el oxígeno molecular se convierte en anión superóxido, lo que lleva a la generación de metabolitos, como peróxido de hidrógeno y ácido hipohaloso. Además de las propiedades microbicidas directas de estos oxidantes reactivos, la activación de la NADPH oxidasa de los neutrófilos se asocia con la activación de las proteasas intracelulares; la elastasa de neutrófilos, catépsina G, en lugar de; y la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que también median en la defensa antimicrobiana del huésped usando el superóxido dismutasa y la mieloperoxidasa.

Los NET se unen y eliminan las bacterias extracelulares, degradan los factores de virulencia bacteriana y los hongos diana, pues al liberarse los NET requerirá la muerte de los neutrófilos y la rotura de las membranas celulares. Los neutrófilos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son deficientes en la formación neta de

estas sustancias que apoya el papel de la NADPH oxidasa, en la generación de NET y el combate de los microorganismos patógenos (Figura 1).

susceptibilidad contra distintos microorganismos comunes como bacterias u hongos que puede llevar a la muerte.

A causa de estas mutaciones, los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen producción deficiente de sustancias que activan el mecanismo de la fagocitosis o que dificultan este proceso, lo cual genera escasa defensa y gran

Los microorganismos que más afectan a estos pacientes son bacterias como *Staphylococcus*, *Aspergillus* y las especies de *Salmonella*, seguidos por infecciones micóticas por *Candida*, así como otros microorganismos, bacterias y parásitos,

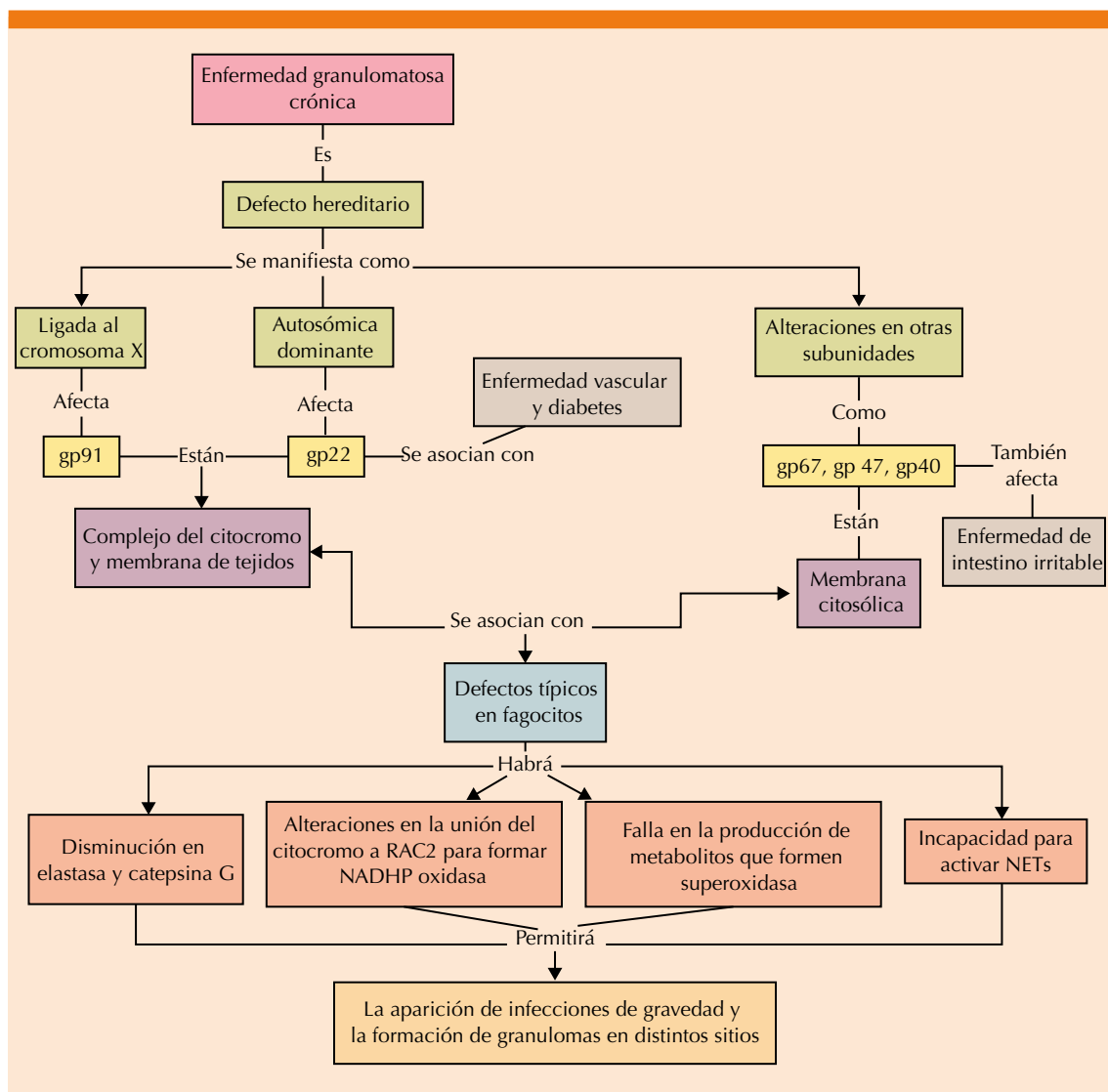


Figura 1.



como *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Nocardia*, *Streptococcus*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Giardia*, *Leishmania*, *Citrobacter*, *Actinomyces* y *Entamoeba* (**Cuadro 1**). El cuadro clínico ayudará a determinar el desarrollo, diagnóstico y tratamiento de las posibles manifestaciones.

La bacteremia es poco común, pero cuando ocurre es por los siguientes microorganismos: *B. cepacia complex*, *S. marcescens* y *Chromobacterium violaceum*.<sup>10</sup>

### Cuadro clínico y diagnóstico

Esta enfermedad debe ser diagnosticada con prontitud, ya que se ha demostrado que el diagnóstico temprano implica mayor supervivencia. Es prioritario preguntar acerca de los antecedentes familiares del paciente, sobre todo insistir en los antecedentes familiares de los varones con infecciones graves o inusuales, pues pueden ser clave en el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica, en especial para diferenciar la presentación ligada al cromosoma X o autosómica dominante. También es importante saber si hubo dentro de la línea familiar consanguinidad entre padres, pues esto aumenta el riesgo de trastornos autosómico recesivos. Otro de los factores que debemos tomar en cuenta es si hubo reacción adversa a la vacuna BCG. Los cuadros clínicos de infecciones recurrentes, como abscesos hepáticos por *S. aureus*, granulomas o

infecciones por microorganismos oportunistas pueden llevarnos también a inferir que se padece la enfermedad; sin embargo, puede haber manifestaciones clínicas en distintos aparatos y sistemas. Con frecuencia se hallan manifestaciones pulmonares, sobre todo cuando se padece neumonía, adenitis supurativa, quistes o abscesos en piel, abscesos en hígado, osteomielitis o sepsis. Por lo general, pueden ser concomitantes con manifestaciones autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico o discoide, púrpura trombocitopénica idiopática, sarcoidosis, artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolípídico, pericarditis idiopática recurrente, enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes mellitus, por lo que se requiere la demostración de la actividad defectuosa de NADPH oxidasa de los neutrófilos por medio de pruebas diagnósticas (**Cuadro 2**).<sup>2</sup>

Una de las pruebas con mayor sensibilidad que se considera patrón de referencia es la prueba

**Cuadro 1.** Microorganismos más frecuentes

Microorganismo bacteriano	Número de casos reportados en Estados Unidos (por 100 pacientes-año)
<i>Aspergillus species</i>	2.6
<i>S. aureus</i>	1.44
<i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia complex</i>	1.06
<i>Serratia marcescens</i>	0.98
<i>Nocardia species</i>	0.81

**Cuadro 2.** Manifestaciones clínicas

Órgano o sistema afectado	Signos y síntomas
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estomatitis</li> <li>Hepatitis autoinmunitaria</li> <li>Enfermedad gastrointestinal semejante a la enfermedad de Crohn</li> <li>Enteritis granulomatosa</li> <li>Infecciones recurrentes en hígado</li> <li>Absceso hepático</li> </ul>
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstrucción de vías urinarias</li> <li>Vaginitis</li> <li>Abscesos perirrenales</li> </ul>
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad pulmonar crónica</li> <li>Neumonía autoinmunitaria</li> </ul>
Hematológico e inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Púrpura trombocitopénica idiopática</li> <li>Linfadenopatía</li> <li>Enfermedad de Behcet</li> <li>Deficiencia de IgA</li> </ul>
Piel y huesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatitis seborreica</li> <li>Infecciones y abscesos recurrentes en piel</li> <li>Osteomielitis</li> <li>Deficiencia en el crecimiento</li> </ul>

de la 123-dihidrorodamina o DHR por medio de citometría de flujo que evaluará la formación de especies reactivas de oxígeno y la prueba de nitrobluetetrazolium o NBT, que permite valorar colorimétricamente la capacidad de los leucocitos de reducir un colorante.<sup>5</sup> También se encuentran diferentes pruebas eficientes, como Western blot, citometría de flujo convencional y análisis de ADN genómico en mutaciones en los exones y límite de exón/intrón de proteínas como CYBB, CYBA, NCF1 y NCF2 por medio de amplificación por PCR.<sup>11</sup>

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la enfermedad granulomatosa crónica implica principalmente trastornos asociados con infecciones inusualmente graves, recurrentes, y, en particular, las causadas por los patógenos comúnmente asociados con la enfermedad; sin embargo, por lo general es posible diferenciar entre estos padecimientos y la enfermedad granulomatosa crónica cuando todo el cuadro clínico se examina. Se pueden considerar los trastornos mencionados en el Cuadro 3.<sup>12</sup>

Una vez que se ha detectado la enfermedad, es recomendable que se inicie terapia profiláctica contra las infecciones que pueden llegar a tener estos pacientes. Como tal, el tratamiento es la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol e itraconazol, los cuales inducen reducción significativa en las tasas y la gravedad de las infecciones; sin embargo, no pueden evitar la

aparición de éstas. Algunos pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad al trimetoprim/sulfametoxazol, por lo que una alternativa es cambiar el tratamiento inicial a cefalosporinas o quinolonas en conjunto con itraconazol; en caso de alguna reacción adversa contra el antifúngico, se prescribirá posaconazol o variconazol.<sup>13</sup>

Otro de los tratamientos profilácticos actuales es el INF- $\gamma$ , el cual ha resultado efectivo y se prescribe en la mayor parte de Europa; sin embargo, se han detectado algunos efectos adversos en 36% de los pacientes tratados, como: falta de accesos, fiebre, mialgias e irritabilidad y sólo 13% tuvo que abandonar el tratamiento,<sup>13</sup> debido a la producción de superóxido, la reducción de nitroazul de tetrazolio y la actividad bactericida.<sup>3</sup> Durante algunos años el tratamiento de elección contra este padecimiento ha sido el trasplante de células hematopoyéticas, el cual comenzó a aplicarse en 1973 en niños europeos, aunque con el paso del tiempo se han incrementado las terapias que pueden ayudar a la mejoría y recuperación de estos pacientes.

Este año se dieron a conocer tratamientos innovadores como la terapia génica con células progenitoras CD34+ humanas genéticamente modificadas y la integración dirigida de transgenes en un sitio genómico o "puerto seguro", que son más seguras que la integración viral al azar.

En pacientes con enfermedad ligada al cromosoma X causada por mutaciones en la subunidad gp91phox de la NADPH oxidasa, la integración dirigida de un transgén gp91phox incrementa aproximadamente 15% la actividad oxidasa NADPH; además, puede ser ampliamente aplicable a la corrección de otras enfermedades monogénicas.<sup>14</sup> Debemos recordar que su alta mortalidad muestra la importancia de hallar una cura definitiva, sobre todo en países tercermundistas donde no se tiene acceso a tratamientos

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial

Fibrosis quística (FQ)
Síndrome de hiperinmunoglobulina E
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
Deficiencia de glutatión sintetasa (GS)
Enfermedad de Crohn (en pacientes con inflamación limitada al recto)



complejos como en la mayor parte de Europa. Por el momento, se han impuesto estas medidas que han sido de utilidad, aunque no se han probado en su totalidad en pacientes vivos; en un futuro se espera que se apliquen y que haya una cura completa de esta enfermedad.

El paciente cuyo caso se describe característicamente tenía abscesos en la región lumbar derecha, los cuales habían sido tratados con diversos antibióticos; sin embargo, ante las complicaciones observadas, como hipoalbuminemia, anemia de trastornos crónicos y marcada desnutrición, se solicitaron estudios de inmunoglobulinas y marcadores como proteína C reactiva y velocidad de sedimentación. Dado el proceso inflamatorio crónico, los resultados fueron elevados. Se decidió iniciar tratamiento antibiótico con carbapenémico, pero también protocolo diagnóstico de granulomatosis crónica, por lo que se efectuaron las pruebas 123-dihidrorodamina o DHR y nitrobluetetrazolium o NBT, descritas en esta revisión. Estos estudios proporcionaron una determinación simple y rápida (pero en gran medida cualitativa) de la actividad de la oxidasa NADPH en los fagocitos, la cual resultó anormal, con células positivas en menos de 50%. Debido a esto, se continuó el tratamiento con base en los cultivos del absceso, y posteriormente se administró tratamiento antibiótico profiláctico con quinolona.

## CONCLUSIONES

Los pilares del tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica son la profilaxis antimicrobiana y con inmunomoduladores, el diagnóstico temprano de las infecciones y el manejo agresivo de las complicaciones infecciosas. Se recomienda que los pacientes reciban antimicótico de por vida, más la profilaxis antibacteriana con o sin terapia inmunomoduladora; ésta es una recomendación Grado 1A.

Se indica la administración de trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis antibacteriana. Las opciones de antibióticos alternativos incluyen penicilinas resistentes a betalactamasa, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Se aconseja la profilaxis antimicótica con itraconazol. Se sugiere la adición de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), profilaxis antimicrobiana y antifúngica, tres veces a la semana. El diagnóstico microbiológico definitivo es esencial para dirigir la terapia. Las biopsias para identificar el patógeno exacto deben realizarse antes del tratamiento y después de que la terapia empírica ha fallado. El tratamiento de las infecciones agudas debe ser agresivo. Una vez que se han obtenido cultivos, los pacientes se tratan empíricamente contra gramnegativos, grampositivos, *Nocardia* e infecciones fúngicas hasta que se identifica el patógeno. Por lo general se requieren varias semanas de tratamiento. Los glucocorticoides orales son los fármacos más prescritos para tratar las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad granulomatosa crónica. El trasplante de células hematopoyéticas es eficaz en el alivio de complicaciones inflamatorias. El trasplante proporciona la curación definitiva de este padecimiento; sin embargo, no fue adecuado para este paciente, por su edad y estado físico. Los resultados son generalmente mejores en los pacientes más jóvenes con menos secuelas. La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad granulomatosa crónica han disminuido significativamente desde la llegada de los antimicrobianos profilácticos y la terapia inmunomoduladora. La edad media de supervivencia es indefinida en el contexto de nuevos agentes antimicrobianos, pero es al menos de 40 años y seguirá aumentando, de acuerdo con los datos reportados en la población infantil. En esta revisión se encontraron pocos casos en adultos mayores, por lo que se hace hincapié en el abordaje de esta enfermedad en esta población.

## REFERENCIAS

- López JA, Vélez GJ, Mendivil MA. Caracterización clínica y genético-molecular de un paciente con enfermedad granulomatosa crónica ligada al X. Reporte de una nueva mutación asociada a *splicing*. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(2):213-221.
- Suarez VM, del Valle Perez LO, Abraham CM, Salgado LP, Garcia IG, Segura MS, et al. Chronic granulomatous disease. [Spanish] *Enfermedad granulomatosa cronica. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* 2014;30(3):280-287.
- Álvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. Enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex* 2009;56(5):165-174.
- Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491600124X>.
- Espinoza G, Butte K, Palma V, Norambuena X. Enfermedad granulomatosa crónica: tres casos clínicos con diferentes formas de presentación. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2015;86(2):112-116. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615000236>.
- Ramírez-Vargas NG, Berrón-Ruiz LR, Berrón-Pérez R, Blancas-Galicia L. Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras. *Rev Alerg Mex* 2011;58(2):120-125.
- Blancas-Galicia L, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ. 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. *Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2013;22:96-100.
- Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;69(S1):S32-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.013>.
- Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;27(1):89-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002>
- Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K+ flux. *Nature* 2002; 416:291.
- Köker MY, Camcioğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;132(5):1156-63.e5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491300969X>.
- Banerjee R, Anguita J, Roos D, Fikrig E. Cutting edge: infection by the agent of human granulocytic ehrlichiosis prevents the respiratory burst by down-regulating gp91phox. *J Immunol* 2000;164:3946.
- Kang EM, Marciano BE, Deravin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: Overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;127(6):1319-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.028>
- De Ravin SS, Reik A, Liu P-Q, Li L, Wu X, Su L, et al. Targeted gene addition in human CD34+ hematopoietic cells for correction of X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Biotechnol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;(February):1-8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt.3513>.

## AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





## Un caso raro de acidosis láctica persistente

Dehesa-López E<sup>1</sup>, Hernández-Quintero DA<sup>2</sup>, Peña-Peredia HG<sup>2</sup>, Salas-Zazueta RR<sup>2</sup>, Tamayo-García B<sup>2</sup>, Rochin-Terán JL<sup>3</sup>

### Resumen

Comunicamos el caso de una paciente de 72 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina. Ingresó por dolor abdominal, diarrea, fiebre y somnolencia. Se integraron a su ingreso los diagnósticos de sepsis grave con foco infeccioso gastrointestinal, necrosis tubular aguda con criterios dialíticos de urgencia, además de acidosis láctica grave secundaria a choque séptico y metformina. Recibió tratamiento inicial con soluciones cristaloides, antibióticos intravenosos, bicarbonato intravenoso, infusión de vasopresor, ventilación mecánica y tratamiento hemodialítico. La evolución clínica fue satisfactoria de manera inicial; sin embargo, persistió con hiperlactatemia grave a pesar de tres sesiones de hemodiálisis, presión arterial media por arriba de 65 mmHg con dosis mínima de vasopresor y pruebas de función hepática normales. En el reabordaje diagnóstico la TAC de abdomen documentó múltiples y extensos infartos hepáticos secundarios a trombosis de la arteria hepática, no documentados en la TAC abdominal realizada a su ingreso.

**PALABRAS CLAVE:** acidosis láctica persistente, diabetes mellitus, metformina.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):415-420.

## A rare case of persistent lactic acidosis.

Dehesa-López E<sup>1</sup>, Hernández-Quintero DA<sup>2</sup>, Peña-Peredia HG<sup>2</sup>, Salas-Zazueta RR<sup>2</sup>, Tamayo-García B<sup>2</sup>, Rochin-Terán JL<sup>3</sup>

### ABSTRACT

This paper reports the case of a 72-year-old female patient with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. She was admitted for abdominal pain, diarrhea, fever and somnolence. The initial diagnoses were severe sepsis, acute kidney injury with dialysis criteria and severe lactic acidosis secondary to septic shock and metformin. The medical treatment was with crystalloid solutions, intravenous antibiotics, intravenous bicarbonate infusion, vasopressors, mechanical ventilation and hemodialysis. The clinical course was initially satisfactory; however, the patient persisted with severe hyperlactatemia despite 3 hemodialysis sessions, mean arterial pressure above 65 mmHg with minimum dose of vasopressor and normal liver function tests. In the control abdominal CT, multiple and extensive hepatic infarcts were documented secondary to hepatic artery thrombosis, not observed in the abdominal CT performed at hospital admission.

**KEYWORDS:** lactic acidosis; diabetes mellitus; metformin

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna. Director de Investigación.

<sup>2</sup> Médico pasante de servicio social de Medicina.

<sup>3</sup> Jefe del servicio de Radiología.

Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.

**Recibido:** 29 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. Edgar Dehesa López  
dredgardehesa@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Dehesa-López E, Hernández-Quintero DA, Peña-Peredia HG, Salas-Zazueta RR y col. Un caso raro de acidosis láctica persistente. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):415-420.

### ANTECEDENTES

El ácido láctico constituye el producto final del metabolismo anaerobio de la glucosa y se obtiene de la reducción del ácido pirúvico en una reacción catalizada por la enzima deshidrogenasa láctica en tejidos con alta actividad glucolítica, como intestinos, músculo estriado, cerebro, piel y eritrocitos. En condiciones normales, las concentraciones de ácido láctico se mantienen bajas (menores a 2 mEq/L) debido a su metabolismo constante a través de la gluconeogénesis o su oxidación por el ciclo de Krebs en órganos como el hígado y los riñones.<sup>1</sup> La acidosis láctica es una acidosis metabólica debida a la acumulación de ácido láctico, caracterizada por un pH menor de 7.35, anión gap elevado y lactato en sangre mayor de 4 mEq/L. Las causas pueden estar relacionadas con la sobreproducción de ácido láctico (acidosis láctica tipo A) o disminución en su metabolismo (acidosis láctica tipo B). Es una de las principales causas de acidosis metabólica en pacientes hospitalizados y, por otro lado, el lactato constituye un biomarcador específico para estratificar y predecir el riesgo de muerte en pacientes en estado crítico, ya que traduce el grado de disfunción orgánica en estos pacientes.<sup>1,2</sup> Comunicamos un caso raro de acidosis láctica mixta persistente secundaria a choque séptico, metformina y múltiples infartos hepáticos debido a trombosis espontánea de la arteria hepática.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 72 de edad con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2. Diagnóstico de diabetes mellitus 2 de 17 años de evolución con tratamiento regular con metformina 850 mg cada 12 horas, glibenclamida 5 mg cada 12 horas y con aparentemente buen control metabólico. Ingresó al servicio de Urgencias por dolor abdominal tipo cólico, evacuaciones diarreicas sin moco ni sangre, fiebre no cuantificada, ataque al estado general y somnolencia

de tres días de evolución. A la exploración física se encontró confusa y somnolienta, con signos clínicos de deshidratación, taquicárdica, taquipneica, con hipotensión arterial y oliguria. El abdomen se encontraba globoso, con peristalsis presente, doloroso a la palpación en forma generalizada y sin datos de irritación peritoneal. En los exámenes de laboratorio de ingreso se documentó leucocitosis con neutrofilia y bandemia, además de cifras elevadas de creatinina sérica y urea, hipercalemia, acidosis metabólica de anión gap elevado e hiperlactatemia (**Cuadro 1**). El abordaje diagnóstico se complementó con una tomografía axial de abdomen, en la que no se evidenció una causa orgánica del dolor abdominal y tampoco se observaron datos de isquemia intestinal (**Figura 1**). Se integraron los diagnósticos de sepsis grave con foco infeccioso gastrointestinal, daño renal agudo AKIN 3 secundario a necrosis tubular aguda con criterios dialíticos de urgencia, además de acidosis láctica grave secundaria a choque séptico y metformina. A su ingreso la paciente tuvo insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica y recibió tratamiento temprano basado en metas

**Cuadro 1.** Evolución de los parámetros de laboratorio (continúa en la siguiente página)

Variables	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Hemoglobina (g/dL)	14.8	10.8	11.5	11.1
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	22,500	33,900	27,600	20,200
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	295,000	179,000	103,000	76,000
Neutrófilos (%)	80			
Bandas (%)	9			
Glucosa (mg/dL)	157	155	93	126
Creatinina (mg/dL)	8.18	2.8	3.1	2.7
Urea (mg/dL)	88	57	81	61
Sodio (mEq/L)	140	143	139	139
Potasio (mEq/L)	6.5	3.5	4.6	4.7
Cloro (mEq/L)	93	97	95	97
Bilirrubina total (mg/dL)	0.27		0.9	

**Cuadro 1.** Evolución de los parámetros de laboratorio (continuación)

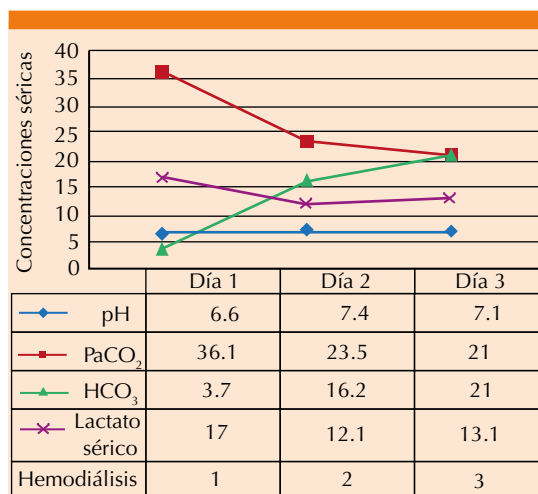
Variables	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.14		0.1	
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.13		0.8	
Fosfatasa alcalina (U/L)	110		125	
AST (U/L)	35		16	
ALT (U/L)	20		27	
Procalcitonina (ng/dL)	27	7.9		
PCR (U/mL)	19.4	8.9		
Anión gap	36	30	23	

AST: aspartatoaminotransferasa; ALT: alaninoaminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

para pacientes con sepsis y choque séptico con soluciones cristaloides intravenosas, antibiótico intravenoso con piperacilina/tazobactam ajustados a la función renal, bicarbonato intravenoso, infusión de norepinefrina a dosis elevadas y tratamiento hemodialítico con sesiones de hemodiálisis intermitentes prolongadas. La evolución clínica durante las primeras 48 horas de tratamiento fue satisfactoria; con mejoría del estado ácido-base y de la cifra de presión arterial media que permitió la disminución progresiva hasta dosis mínimas del vasopresor, así como disminución en los marcadores inflamatorios procalcitonina y proteína C reactiva. Sin embargo, posterior a 48 horas de tratamiento la paciente persistió con concentraciones elevadas de lactato en sangre a pesar de tres sesiones de hemodiálisis, cifras de presión arterial media por arriba de 65 mmHg con dosis mínima de vasopresor y pruebas de funcionamiento hepático dentro de límites normales (**Figura 2**). Se agregó dobutamina al tratamiento y como parte del reabordaje diagnóstico de la hiperlactatemia persistente se realizó una TAC de tórax y abdomen que documentó múltiples y extensos infartos hepáticos secundarios a trombosis de la arteria hepática (**Figura 3**). La paciente tuvo disfunción orgánica múltiple resistente a trata-



**Figura 1.** Imagen axial de tomografía computada con contraste en fase venosa portal que demuestra la adecuada perfusión hepática sin evidencia de zonas de isquemia o infartos hepáticos.

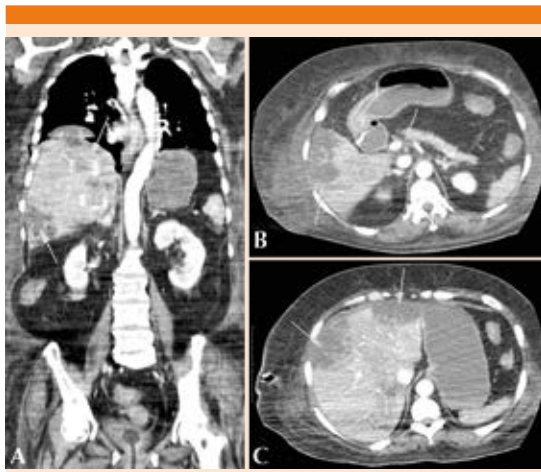


**Figura 2.** Evolución de los parámetros gasométricos.

miento médico y finalmente falleció al cuarto día de hospitalización.

## DISCUSIÓN

La acidosis láctica es una acidosis de anión gap elevado debida a la acumulación de lactato y



**Figura 3.** Imágenes de tomografía computada con contraste. **A.** Múltiples zonas hipoatenuantes que no realzan con el material de contraste. **B.** Imagen axial en fase arterial que muestra oclusión parcial del tronco celiaco que se extiende hacia la arteria hepática, además de múltiples zonas hepáticas hipocaptantes a nivel periférico con realce ausente. **C.** Parénquima hepático con múltiples zonas hipoatenuantes, en regiones periféricas, con realce ausente.

protones en el líquido corporal. Esta acumulación puede ser el resultado del incremento en la producción (acidosis láctica tipo A) de lactato, la disminución en su metabolismo (acidosis láctica tipo B) o la combinación de ambos mecanismos, como en el caso que comunicamos. La acidosis láctica típicamente afecta a pacientes con estado de choque, que se caracteriza por el aporte de oxígeno a los tejidos de manera insuficiente para cubrir sus demandas metabólicas. En estas condiciones de hipoxia tisular global o localizada, el flujo metabólico de la vía glucolítica se incrementa y ocasiona acumulación del piruvato. Sin embargo, éste no es incorporado al ciclo aerobio de Krebs en las mitocondrias, desviando su metabolismo hacia la conversión en ácido láctico, aumentando el lactato intracelular y su liberación hacia la sangre.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de la acidosis láctica tipo A va encaminado a restablecer y mantener la estabilidad hemodinámica, mejorar la oxigenación

tisular y el estado ácido base, acompañado del tratamiento específico de la causa. Las metas de la reanimación inicial son: mantener la presión arterial media entre 65 y 70 mmHg, mantener la presión venosa central entre 8 y 12 mmHg y diuresis >0.5 mL/kg/h. Para alcanzar estas metas de reanimación en la mayoría de los casos es necesario administrar vasopresores, inotrópicos o ambos. Sin embargo, la administración de dosis elevadas de catecolaminas puede agravar la hiperlactatemia debido a la reducción en la perfusión tisular y la sobreestimulación del receptor  $\beta_2$  adrenérgico. Asimismo, estas medidas deberán acompañarse de acciones que garanticen el aporte adecuado de oxígeno a nivel tisular, como son: mantener una cifra de hemoglobina >7 g/dL, mantener saturación venosa de oxígeno de la vena cava superior de 70% o saturación de oxígeno venosa mixta de oxígeno de 65% mediante transfusiones sanguíneas, el aporte de oxígeno suplementario y, en caso necesario, con apoyo ventilatorio.<sup>1-3</sup>

El mejoramiento del estado ácido-base constituye una parte fundamental en los pacientes con acidosis láctica. En este sentido, la administración de bicarbonato en pacientes con acidosis es controvertida, porque algunos modelos experimentales y observaciones clínicas sugieren que la administración de bicarbonato puede deprimir la función cardíaca debido a la disminución del calcio y puede exacerbar la acidosis a nivel intracelular debido a la acumulación de dióxido de carbono.<sup>4,5</sup> Asimismo, en el contexto de acidosis metabólica y daño renal, la terapia con bicarbonato intravenoso puede verse complicada con sobrecarga de volumen, hipernatremia y alcalosis de rebote una vez que la acidosis se ha resuelto.<sup>2</sup> En el caso específico de acidosis láctica, se ha demostrado que la administración de bicarbonato aumenta la producción neta de lactato.<sup>6</sup> Sin embargo, en casos de acidemia grave (pH<7.2), como en el caso de nuestra paciente, se recomienda la administración de bicarbonato intravenoso para mejorar el estado ácido-base, debido a los efectos sistémicos no-



civos de la acidemia grave, aunque el beneficio en la mortalidad y parámetros hemodinámicos de esta medida no se ha demostrado.<sup>7</sup>

La hemodiálisis constituye otra medida terapéutica para pacientes con acidosis láctica, debido a su capacidad de depuración de lactato y la posibilidad de aportar bicarbonato lentamente, sin el riesgo de disminuir la concentración del calcio ionizado. Esta ventaja de la hemodiálisis previene la depresión miocárdica durante la corrección de la acidosis, además de prevenir la sobrecarga hídrica e hiperosmolaridad que frecuentemente ocurren en pacientes con acidosis tratados con bicarbonato intravenoso. La hemofiltración y la terapia de reemplazo renal continua constituyen en la actualidad las modalidades dialíticas recomendadas para el tratamiento de pacientes con acidosis láctica, ya que la tasa de aporte de bicarbonato en estas modalidades es más lenta en comparación con las modalidades intermitentes y son mejor toleradas por los pacientes con inestabilidad hemodinámica.<sup>2,8</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la tasa de depuración de lactato alcanzada con estas modalidades dialíticas es menor a la tasa de generación de lactato en pacientes críticamente enfermos. Asimismo, la hemodiálisis en el caso específico de acidosis láctica secundaria a la administración de metformina, como en nuestra paciente, tiene utilidad terapéutica adicional porque permite la eliminación de la metformina de manera efectiva.<sup>9,10</sup>

La metformina es una biguanida prescrita para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debido a su bajo costo, perfil de seguridad y beneficio cardiovascular. Tiene biodisponibilidad de 50 a 60% en el intestino, no se une a proteínas plasmáticas, con vida media de 6 horas y 90% se elimina sin metabolizar por vía renal en 24 horas. La metformina altera la depuración del lactato a nivel hepático por inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Disminuye la actividad de la piruvato deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de electrones, lo

que condiciona la activación del metabolismo anaerobio y el paso de piruvato a lactato.<sup>11</sup> Su administración está contraindicada en situaciones clínicas que predisponen la aparición de acidosis láctica como: alcoholismo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, hepatopatía y daño renal. Sin embargo, la verdadera incidencia de acidosis láctica secundaria a la administración de metformina se desconoce. Los autores de dos excelentes revisiones sistemáticas recientemente publicadas respecto al tema concluyeron que hasta la fecha no existen datos consistentes de la asociación entre la administración de metformina y la acidosis láctica. Los autores revisaron más de 347 estudios que incluyeron 70,490 pacientes-años tratados con hipoglucemiantes. No encontraron diferencias en el riesgo de acidosis láctica, la incidencia fue de 4 casos por 100,000 pacientes-años en pacientes tratados con metformina y de 5 casos por 100,000 pacientes-años en pacientes tratados con otros hipoglucemiantes. La evidencia actual de asociación entre la administración de metformina y el riesgo de acidosis láctica proviene de más de 300 casos de acidosis láctica. Sin embargo, como en el caso que comunicamos, todos estos casos reportados han sido pacientes con alguna afección médica aguda y grave concurrente, como sepsis, choque, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática y daño renal, que enmascaran la asociación fisiopatológica entre metformina y acidosis láctica en estos contextos clínicos.<sup>12,13</sup>

La concentración inicial de lactato y su depuración durante el curso del proceso patológico ha demostrado ser un biomarcador específico para la estratificación y predicción del riesgo de muerte en pacientes críticamente enfermos. Estudios clínicos han demostrado de manera consistente que incluso una medición elevada de lactato en sangre en forma aislada se asocia con resultados adversos y que la hiperlactatemia persistente se asocia con aumento significativo en la mortalidad, sobre todo con concentraciones de lactato >4 mmol/L; independientemente del estado del paciente en relación con choque o hipotensión arterial.<sup>1,14</sup>

El tratamiento de la acidosis láctica de tipo B está dirigido a la corrección de la causa específica que condiciona la acidosis. En el caso que comunicamos, las medidas terapéuticas consistieron en la suspensión de la metformina y su eliminación con el tratamiento hemodialítico. Sin embargo, la hiperlactatemia persistente a pesar del tratamiento dialítico y la corrección del estado de choque nos obligó a descartar otras causas de acidosis láctica; en la tomografía computada abdominal de control se evidenciaron múltiples y extensos infartos hepáticos secundarios a trombosis de la arteria hepática no observados en la tomografía de ingreso. La trombosis de la arteria hepática constituye una complicación frecuente en pacientes con trasplante hepático y sobreviene como una complicación poco frecuente en pacientes sometidos a procedimientos intraabdominales invasivos. Sin embargo, la trombosis espontánea de la arteria hepática en pacientes sin estos antecedentes constituye una complicación extremadamente rara, con pocos casos reportados en la bibliografía médica. En este contexto clínico, las principales causas reportadas han sido la existencia de un estado procoagulante primario, cáncer y sepsis. En nuestro caso, consideramos que el origen de esta complicación fue multifactorial, como las potenciales causas destacan la sepsis, deshidratación, síndrome urémico, choque, hipoperfusión tisular y la administración de dosis elevadas de vasopresores. Asimismo, los infartos hepáticos múltiples constituyen una manifestación clínica rara de la trombosis de la arteria hepática debido al doble sistema de irrigación del hígado.<sup>15-17</sup>

## CONCLUSIONES

La acidosis láctica es una acidosis de anión gap elevado debida a la acumulación de lactato y generalmente asociada con mal pronóstico desde el punto de vista clínico. Los infartos hepáticos múltiples y extensos debidos a trombosis espontánea de la arteria hepática constituyen una causa rara de acidosis láctica persistente y una complicación poco frecuente en pacientes críticamente enfermos.

## REFERENCIAS

1. Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010;26:255-283.
2. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
4. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:589-601.
5. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-498.
6. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 1998;339:819-26.
7. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65283.
8. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:S15-S19.
9. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:58-62.
10. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37(7):2191-6.
11. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 14(4):1-10.
13. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
14. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med* 2015;43(3):567-73.
15. O'Connor PJ, Buhac I, Balint JA. Spontaneous hepatic artery thrombosis with infarction of the liver. *Gastroenterology* 1976;70(4):599-601.
16. Francque S, Condat B, Asselah T, et al. Multifactorial aetiology of hepatic infarction: a case report with literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(4):411-15.
17. Almouradi T, Riles W, Attar B. Isolated hepatic artery thrombosis leading to multiple liver infarcts in a non-transplant patient. *Am J Case Rep* 2014;8(15):382-7.



## Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R

### Resumen

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica necrosante de los pequeños y medianos vasos; se relaciona con la expresión de anticuerpos ANCA citoplasmáticos. De manera característica, se observa daño de la vía respiratoria y glomerulonefritis. El daño respiratorio se expresa como sinusitis y afección ótica y nasal; la hemorragia alveolar es la manifestación más grave de la afección pulmonar. El daño renal como tal no es indicativo de gravedad, pero sí de pronóstico, por lo que se recomienda realizar biopsia renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro clínico, tiene una fase de inducción a la remisión y otra de mantenimiento de la remisión. En los casos de hemorragia alveolar masiva o daño de algún otro órgano blanco se debe considerar la plasmáferesis, ya que ha demostrado alta efectividad en cuanto a la remisión.

**PALABRAS CLAVE:** granulomatosis, Wegener, vasculitis.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):421-426.

## Granulomatosis with polyangiitis, Wegener granulomatosis.

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R

### Abstract

Wegener's granulomatosis is a systemic necrotizing vasculitis that affects small and medium vessels, is associated with the expression of cytoplasmic ANCA antibodies. Characteristically disease causes airway injury and glomerulonephritis. Respiratory compromise is expressed as sinusitis, otic and nasal pathology, alveolar hemorrhage, being the most serious manifestation of lung involvement. Kidney damage is not indicative of severity, but it is of prognosis, so it is recommended to do a renal biopsy at the time of diagnosis of the disease. Treatment will depend on the severity of the clinical manifestation; it has a phase of remission induction and other of maintenance. In cases of massive alveolar hemorrhage or damage to any other target organ, plasmapheresis should be considered, as it has proven be highly effective in terms of remission.

**KEYWORDS:** granulomatosis; Wegener; vasculitis

Servicio de Urgencias Médicas y Quirúrgicas, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dra. Ana Gabriela León Ortiz  
any\_gab85@hotmail.com

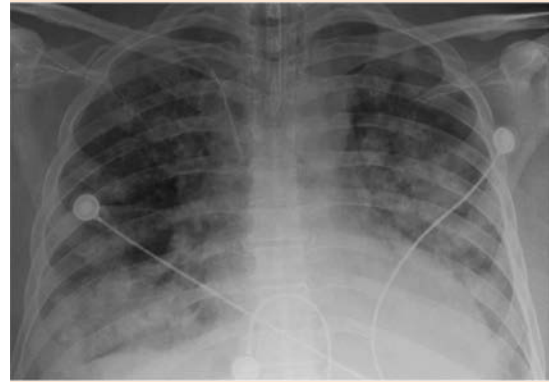
### Este artículo debe citarse como

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):421-426.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, con antecedente de cefaleas frontales de tipo pulsátil que se aliviaban espontáneamente desde un año antes y pérdida de aproximadamente 14 kg sin causa aparente en tres meses, acompañada de fiebre nocturna que cedía espontáneamente. Ingresó al servicio de Urgencias por disfagia progresiva de sólidos a líquidos y fiebre de incluso 39°C, intermitente, sin predominio de horario, que disminuía con la ingestión de antipiréticos, con evolución de 15 días, tos con expectoración mucopurulenta con estrías sanguinolentas, además de lesiones purpúricas en los miembros pélvicos que iniciaron 48 horas previas. En la exploración física se corroboró taquipnea, taquicardia, diaforesis y palidez de tegumentos. Se observó membrana timpánica abombada en el oído izquierdo, adenopatía cervical bilateral, tiraje intercostal con estertores crepitantes subescapulares derechos, lesiones purpúricas palpables en ambas extremidades pélvicas, en el pie y la región maleolar. Los estudios parclínicos de ingreso reportaron gasometría con alcalosis respiratoria, biometría hemática con leucocitosis 12,510, anemia con hemoglobina 7.34 g/dL, trombocitosis de 507,100, hipoalbuminemia de 1.49 g/dL, sin alteraciones en las pruebas de función hepática ni renal, ni alteraciones electrolíticas; VIH y hepatitis B y C negativos. La radiografía de tórax mostró infiltrados micronodulares parahiliares bilaterales, de predominio basal (**Figura 1**).

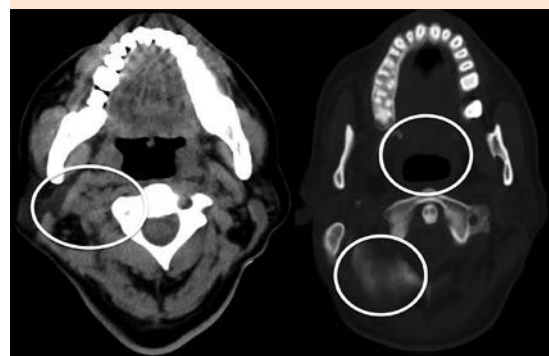
Durante su hospitalización experimentó deterioro con disfonía, expectoración hematopurulenta y estado de choque; requirió manejo avanzado de la vía aérea. La tomografía axial computada cervical y pulmonar evidenció adenopatía cervical bilateral y disminución de la luz a nivel laríngeo, adenopatía mediastinal e imágenes de árbol en gemación diseminado, con afección peribronquial, vidrio despulido bilateral asimétrico



**Figura 1.** Radiografía de tórax con infiltrados micronodulares parahiliares bilaterales.

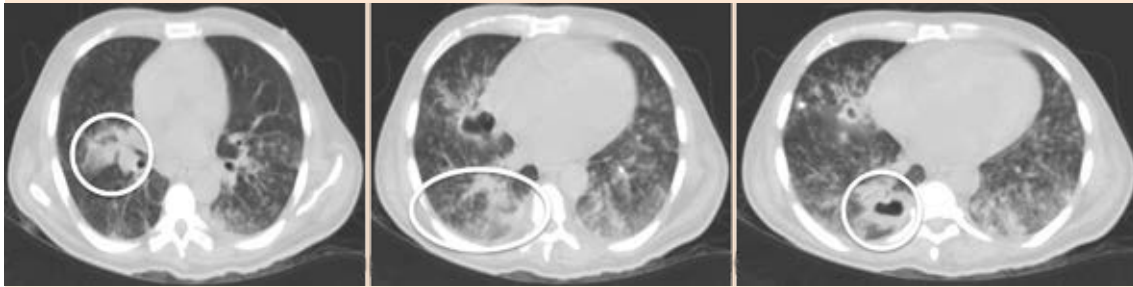
de predominio basal derecho y cavitaciones en los lóbulos inferiores (**Figuras 2 y 3**).

Al inicio se sospechó tuberculosis pulmonar cavitada sobreinfectada que provocó choque séptico y vasculitis reactiva; sin embargo, por la afección pulmonar, dérmica y otitis determinada por examen físico se sospechó, además, probable granulomatosis de Wegener.



**Figura 2.** Tomografía de cuello, epiglotitis y proceso inflamatorio de la glándula submaxilar izquierda, asociada con crecimientos ganglionares reactivos.





**Figura 3.** Tomografía axial computada, ventana de parénquima pulmonar, infiltrado en vidrio despulido en combinación con formaciones nodulares con tendencia a la confluencia y con zonas de franca consolidación, algunas de las cuales muestran cavitación con niveles, con distribución central y periférica.

Los resultados de la biopsia indicaron vasculitis granulomatosa necrosante con células gigantes multinucleadas en arteriolas. El reporte de C3 y C4 fue normal, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40. El paciente falleció en estado de choque séptico resistente.

## DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad de origen desconocido que se distingue por un complejo clínico-patológico en el contexto de: a) vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias altas o bajas, b) glomerulonefritis y c) grados variables de vasculitis de vasos de pequeño calibre, entidad en la que se describen lesiones inflamatorias granulomatosas necrosantes y ubicadas principalmente en la parte superior e inferior de las vías respiratorias; con frecuencia se vincula con glomerulonefritis pauciinmunitaria (casi ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento no claro, ya que en las vasculitis en las que existen granulomas participan mecanismos diferentes de daño inmunitario), que puede ser rápidamente progresiva.

En 1931, Heinz Klinger describió el primer caso, pero en 1937 se relacionó la granuloma-

tosis con poliangitis, padecimiento descrito por el patólogo alemán Friedrich Wegener. En 1954, Jacob Godman y su grupo ampliaron estos conceptos y depuraron los aspectos patológicos de la enfermedad. En el decenio de 1980 se observó que los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) tenían especificidad de 95% para el diagnóstico; también se encontró que los anticuerpos dirigidos contra la proteínaasa 3 (PR3) se correlacionaban con la existencia de ANCA y con este tipo de granulomatosis; desde entonces hubo un gran avance en el diagnóstico, tratamiento y fisiopatología de esta enfermedad.

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente, con prevalencia en países europeos estimada en 22 por millón de habitantes en el año 2000. La incidencia se ha calculado entre 7 y 12 nuevos casos por millón de habitantes por año, aunque esto probablemente ha aumentado en las últimas décadas. La incidencia anual es de cerca de 10 casos por millón de habitantes en el norte de Europa. La edad al diagnóstico es entre 45 y 60 años. Los hombres y las mujeres se ven afectados con frecuencia similar. En individuos de raza negra, así como en niños pueden ocurrir casos raros de granulomatosis de Wegener.

La afección pulmonar abarca desde nódulos pulmonares asintomáticos a infiltrados pulmonares y hemorragias alveolares fulminantes. El pronóstico es malo debido a insuficiencia renal o respiratoria, aunque las cifras han cambiado gracias a los nuevos tratamientos con glucocorticoides y ciclofosfamida. Es una enfermedad con baja incidencia en urgencias, donde la anamnesis debe ser dirigida y apoyada por pruebas complementarias precisas.

La causa exacta de la granulomatosis de Wegener aún no se ha identificado y probablemente es multifactorial. Los factores ambientales, como la inhalación de polvo o la exposición a la sílice, son los más probables, pero éstos se ven solamente en 10% de los pacientes. Se ha sugerido que los agentes infecciosos pueden jugar un papel en el desencadenamiento de la enfermedad, particularmente a través de un mecanismo de mimetismo molecular. La portación nasal de estafilococo dorado podría considerarse un factor en los brotes de la enfermedad. Se han publicado algunos casos familiares en los que se informa granulomatosis de Wegener entre hermanos. El papel de los factores genéticos en la aparición de la enfermedad se demostró recientemente en un estudio de asociación del genoma en 1,683 casos con diagnóstico de granulomatosis de Wegener y en 489 con diagnóstico de poliangeitis microscópica. Los casos de vasculitis con anti-PR3 ANCA se vincularon con los genes HLA-DP, SERPINA1 (gen que codifica la antitripsina  $\alpha$ 1) y PRTN3 (gen que codifica la proteinasa 3), mientras que los casos de vasculitis con antimieloperoxidasa ANCA compartieron un gen diferente, en asociación con el HLA-DQ.

Los síntomas de la granulomatosis de Wegener se relacionan con la afectación de forma característica de las vías respiratorias superiores (nariz, senos paranasales y oídos), la otitis serosa media es la manifestación ótica más común, seguida de la pérdida auditiva de tipo conductivo, per-

foraciones timpánicas, lesiones del oído medio y condritis. También es frecuente la afectación de las vías respiratorias inferiores y los riñones, completando todo ello la tríada clásica de esta enfermedad.

La afectación pulmonar se observa en 50 a 90% de los pacientes. Se distingue por hemorragia alveolar de severidad variable (pequeña cantidad o masiva, que conduce a la insuficiencia respiratoria aguda) y nódulos parenquimatosos, ya sean simples o múltiples (rara vez más de 10). Las estenosis traqueal o subglótica se vinculan con localizaciones endobronquiales y se encuentran en 16% de los casos.

La afectación renal más común es la glomerulonefritis segmentaria necrosante, aunque también es frecuente la glomerulonefritis proliferativa. Por lo general conduce a microhematuria y proteinuria. Puede haber daño en las arterias interlobulares, venas y capilares peritubulares. Esta afectación incide negativamente en el pronóstico de esta enfermedad. La tasa de filtración glomerular inicial es significativa e independientemente vinculada con la mortalidad. Se han descrito manifestaciones urogenitales, mismas que son raras y más vistas en hombres; pueden incluir prostatitis, orquitis, epididimitis, pseudotumor renal, estenosis ureteral o ulceración peniana.

La afectación del sistema nervioso periférico ocurre en cerca de un tercio de los pacientes. Se caracteriza por mononeuritis múltiple o, menos comúnmente, por neuropatía sensoriomotora. El daño en el sistema nervioso central es mucho más raro (6-13%) y puede ser causado por depósitos granulomatosos, lesiones vasculares intracerebrales, o una extensión de las lesiones de los senos paranasales. La paquimeningitis es la manifestación más sugerente. También se han reportado casos de infiltración granulomatosa del tallo hipofisario responsable de panhipopituitarismo.



Otros órganos afectados pueden ser: articulaciones, piel (púrpura palpable, úlceras, nódulos subcutáneos), sistema neurológico (mononeuritis múltiple, neuropatía periférica, meningitis), sistema vascular y síndrome constitucional (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso).

De acuerdo con los criterios de Chapel Hill revisados en 2012, la granulomatosis de Wegener se define como una inflamación granulomatosa necrosante de las vías respiratorias superiores e inferiores, con vasculitis necrosante de vasos de tamaño pequeño y mediano calibre, es decir, los capilares, venas, arterias y arteriolas. La glomerulonefritis necrosante es común, pero no es esencial para la clasificación. Esta clasificación específica que la inflamación granulomatosa no necesariamente tiene que ser probada histológicamente y se puede predecir mediante estudios no invasivos. En algunos pacientes, la combinación de características clínicas y la presencia de ANCA o anti-PR3 pueden ser suficientes para hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento; sin embargo, es preferible tener evidencia histológica, especialmente porque la histología renal es un factor pronóstico que determina el enfoque terapéutico. De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1990), la granulomatosis de Wegener se define por al menos dos de los siguientes cuatro criterios: 1) afectación de los senos paranasales; 2) rayos X de tórax que muestran nódulos, infiltrado pulmonar o cavidades; 3) sedimento urinario con hematuria o glóbulos rojos y 4) granulomas histológicos dentro de una arteria o en la zona perivascolar de una arteria o arteriola. La sensibilidad y la especificidad de los criterios del Colegio Americano de Reumatología son 88 y 92%, respectivamente. La importancia del médico de urgencias, por tanto, se basa en el conocimiento y dominio de una adecuada historia clínica, mediante la recopilación de información acerca de los síntomas característicos de la enfermedad, y del proceso que se sigue

para desarrollar un buen diagnóstico diferencial, aplicando tratamiento inicial y soporte para la estabilización del paciente, que debe resultar ser el óptimo contra la enfermedad que le aqueja.

Las recaídas durante la granulomatosis de Wegener son frecuentes. Una cuarta parte de los pacientes recaen antes de los 2 años de diagnóstico, y más de la mitad recaen dentro de los 5 años posteriores. Todas las formas de poliangitis pueden recaer. Las manifestaciones clínicas y los órganos implicados en la recaída pueden ser diferentes de los del diagnóstico inicial. La afectación renal en la granulomatosis con poliangitis es un factor importante que determina el pronóstico de la función renal y el potencial de la enfermedad de poner en riesgo la vida del paciente. La tasa de filtración glomerular inicial es el mejor factor pronóstico. La clasificación de daño glomerular en vasculitis asociada con ANCA se puede utilizar para evaluar el riesgo de progresión hacia insuficiencia renal terminal. Las principales causas de mortalidad en el primer año tras el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener fueron: infección (32%) e insuficiencia renal (18%). A cinco años, las infecciones siguen siendo la principal causa de mortalidad.

El tratamiento de las vasculitis c-ANCA positivas se divide en dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. En la fase activa pone en peligro la función vital orgánica; en estos casos, la ciclofosfamida intravenosa induce remisión. Después se sugiere cambiar a otro agente menos tóxico para mantener esta remisión. El patrón de referencia para granulomatosis de Wegener severa es enfermedad renal con concentraciones de creatinina mayores de 5.6 mg/dL o insuficiencia inminente de otro órgano vital junto con síntomas constitucionales. La opción terapéutica es: ciclofosfamida por vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día. La ciclofosfamida intravenosa tiene menos efectos tóxicos. La combinación de ciclofosfamida, glucocorticoide

y plasmaféresis permite mejor recuperación renal en comparación con el esquema sin plasmaféresis. La plasmaféresis tiene mayor utilidad en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar. Está indicada para disminuir los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) circulantes, así como su contribución a la vasculitis renal. En cuanto a la terapia de mantenimiento, se ha recomendado la prescripción de: azatioprina, metotrexato o leflunomida porque son medicamentos con menor toxicidad que la ciclofosfamida y no se han registrado recaídas mayores que con esta última. Otros tratamientos propuestos son: los biológicos, como etanercept e infliximab, que no son útiles para la remisión de la enfermedad y además originan más efectos adversos. También se ha estudiado el mofetil micofenolato, que ha demostrado seguridad a dosis de 1-2 g/día, pero no es más efectivo que la azatioprina en lo referente a las recaídas.

## CONCLUSIONES

La granulomatosis de Wegener es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio; suele manifestarse por complicaciones graves, que en la mayoría de los casos mortales se deben a sepsis o hemorragia alveolar grave. El caso comunicado en este estudio ejemplifica el cuadro clínico más típico, pero con una complicación que suele provocar alta mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res* 2016;5:61-69.
2. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9:8-13.
3. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine* 2014 Nov;93:340-349.
4. Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic susceptibility to ANCA-associated vasculitis: State of the art. *Front Immunol* 2014;5:1-14.
5. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:24-30.
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
7. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
8. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev* 2013;12:501-505.
9. Dufour JF, Le Gallou T, Cordier J-F, Aumaitre O, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine* 2012;91:67-74.
10. Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA. Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63:206-211.
11. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
12. Buendía RI, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin* 2010;6:196-198.
13. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-290.
14. Vera-Lastra O. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009;146:121-129.

## Cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis. Una asociación poco frecuente

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, Rosado-Garduño P<sup>2</sup>, Ramírez-Ambriz PM<sup>3</sup>, Sánchez-Zúñiga MJ<sup>4</sup>

### Resumen

La cardiomiopatía de takotsubo se distingue por alteraciones en la contractilidad apical del ventrículo izquierdo, dolor torácico, alteraciones electrocardiográficas y elevación enzimática, que semejan un síndrome coronario agudo, pero sin que haya alteraciones significativas en las arterias coronarias. Es desencadenado por estrés emocional o físico, como el que ocurre en hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral traumática y sepsis. El mecanismo fisiopatológico está relacionado con liberación masiva de catecolaminas, lo que induce miocardiopatía aguda, que se incluye en el síndrome neurocardiogénico. Describimos el caso de una paciente de 80 años que padeció sepsis secundaria a un cuadro neumónico y que sufrió de manera súbita insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, alteraciones del segmento ST y de la onda T y elevación de enzimas cardíacas. En el ecocardiograma se observó hipocinesia apical, con movilidad anterobasal normal. En el ventriculograma se corroboraron las alteraciones de movilidad. Las arterias coronarias eran normales. Los intensivistas deben tener en mente la relación entre sepsis y cardiomiopatía de takotsubo.

**PALABRAS CLAVE:** cardiomiopatía de takotsubo, sepsis.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):427-435.

## Takotsubo cardiomyopathy secondary to sepsis. A little frequent association.

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, Rosado-Garduño P<sup>2</sup>, Ramírez-Ambriz PM<sup>3</sup>, Sánchez-Zúñiga MJ<sup>4</sup>

### Abstract

Takotsubo cardiomyopathy (TC) is characterized by transient left ventricular apical wall motion abnormalities, chest pain with electrocardiographic changes and increased myocardial enzymatic release mimicking acute coronary syndrome, but without significant coronary artery disease. It is usually precipitated by acute emotional or physical stressors, such as subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury or sepsis. The pathogenetic mechanism is related to catecholamine

<sup>1</sup> Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de División de Áreas Críticas de CENIAC. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Anestesiología y Medicina Intensiva. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes. Servicio de Anestesiología, Hospital General Regional 200, IMSS, Estado de México.

<sup>3</sup> Medicina Interna y Medicina Intensiva. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes, Estado de México. Servicio de Terapia Intensiva Infectológica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Medicina Interna y Medicina Intensiva. Servicio de Urgencias, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes, Estado de México.

**Recibido:** 11 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper  
revistacma95@yahoo.com.mx  
revistacma@comexane.org

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Rosado-Garduño P, Ramírez-Ambriz PM, Sánchez-Zúñiga MJ. Cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis. Una asociación poco frecuente. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):427-435.

cardiomyopathy, rendering TC a type of neurocardiological disorder manifested as acute but reversible heart failure. A case example is described in which a 80 year-old woman with sepsis secondary to pneumonia developed suddenly left cardiac failure, lung edema, increased cardiac enzymes and ST-segment and T wave alterations. A left ventriculogram showed severe apical hypokinesia, a normal anterobasal segment motion without coronary artery obstruction. Intensivists should consider this syndrome in the differential diagnosis of septic patients presenting with clinical findings suggestive of acute coronary syndrome.

**KEYWORDS:** takotsubo cardiomyopathy; sepsis

#### Correspondence

Dr. Raúl Carrillo Esper  
revistacma95@yahoo.com.mx  
revistacma@comexane.org

## ANTECEDENTES

La cardiomiopatía de takotsubo, también conocida como cardiomiopatía de estrés o síndrome de balonamiento apical ventricular izquierdo, se distingue por disfunción transitoria y regional del ventrículo izquierdo durante la sístole que involucra la punta y los segmentos medios del ventrículo izquierdo, con hipercinesia del segmento basal. El síndrome se describió inicialmente en la población japonesa y una vez identificado se ha descrito en todos los grupos raciales. El término *takotsubo* se acuñó debido a la semejanza de la morfología ventricular con una red para atrapar pulpos utilizada en Japón (**Figura 1**). El diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios de la Clínica Mayo: 1) disfunción transitoria del ventrículo izquierdo que involucra al segmento apical o medio, con afectación que no correlaciona con la distribución del flujo coronario epicárdico, 2) coronarias permeables, 3) cambios electrocardiográficos caracterizados por alteraciones del segmento ST y de la onda T, vinculados con incremento en la troponina, 4) ausencia de alguna otra enfermedad cardíaca. En casos graves puede haber coágulos intracavitarios, insuficiencia cardíaca aguda y excepcionalmente rotura ventricular.<sup>1</sup>

El origen de este padecimiento frecuentemente se asocia con exposición masiva a catecolaminas, como la que ocurre en situaciones de estrés emocional o físico extremo, traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, administración exógena o tumores secretores de catecolaminas. Los casos de cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis están bien identificados, pero los reportes son escasos. Se describe el caso de una paciente con cardiomiopatía de takotsubo secundaria a sepsis a fin de destacar esta asociación que, aunque poco frecuente, es de gran relevancia por su significado clínico.

## CASO CLÍNICO

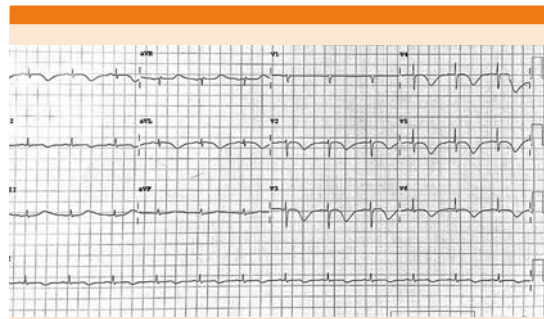
Paciente femenina de 80 años de edad que inició su padecimiento 10 días previos a su ingreso, con fiebre y tos productiva. Recibió tratamiento ambulatorio con antiinflamatorios no esteroides y levofloxacino que no indujeron mejoría. Persistió con fiebre, además de disnea y datos de insuficiencia respiratoria, motivo por el cual acudió al servicio de urgencias. A su ingreso tenía taquicardia, taquipnea y fiebre de 39°C. A la exploración, se registró presión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm y saturación



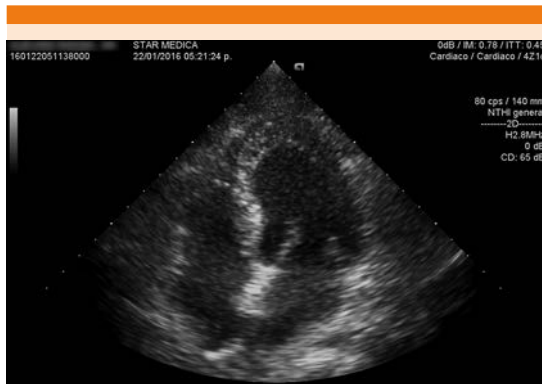
**Figura 1.** Trampa utilizada en Japón para atrapar pulpos llamada *takotsubo*, de donde se tomó el nombre del síndrome por la semejanza morfológica que adopta el ventrículo izquierdo con la vasija.

al aire ambiente de 80%. En los exámenes paraclínicos se reportaron leucocitos de 5,400/mcL con desviación a la izquierda y procalcitonina en 13 ng/dL. La prueba rápida de influenza fue negativa. Los resultados gasométricos fueron: pH de 7.35, PaCO<sub>2</sub> de 47 mmHg y PaO<sub>2</sub> de 55 mmHg. En la radiografía simple de tórax se corroboró condensación basal derecha; el electrocardiograma inicial indicó ritmo sinusal sin alteraciones en la conducción y repolarización normal. Se integró el diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad, por lo que se decidió su hospitalización. Durante ese periodo se agravó la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia, además sufrió hipotensión resistente a manejo con líquidos. Se integró el diagnóstico de choque séptico y se le ingresó al servicio de terapia intensiva, en donde se le realizó estudio ecocardiográfico que reveló hipertrofia ventricular izquierda con adecuada contractilidad global y segmentaria, y fracción de eyección de 65%, con función ventricular derecha normal. El manejo consistió en ventilación mecánica invasiva, nutrición enteral, vancomicina y flucanazol con base en los resultados de cultivos de secreción bronquial, que fueron *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*, así como apoyo

vasopresor con norepinefrina. De esta manera se logró estabilidad hemodinámica y mejoría progresiva de la función pulmonar. Durante la evolución sufrió de manera súbita hipotensión y cambios electrocardiográficos caracterizados por bradicardia sinusal, inversión de la onda T en DI y aVL y desnivel negativo del ST de V2 a V6 e inversión de la onda T (**Figura 2**). Las enzimas cardíacas durante el evento fueron CPK-MB de 10.40 U/L y troponina T de 121.7 pg/mL. Ante la sospecha de síndrome coronario agudo se realizó nuevo ecocardiograma, que evidenció hipocinesia ventricular izquierda del segmento medial y acinesia apical con contractilidad basal conservada, además de insuficiencia mitral moderada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 30%. La función ventricular derecha se reportó normal, sin evidencia de dilatación ni trombos intracavitarios (**Figura 3**). Posteriormente se le realizó cateterismo cardíaco y coronariografía, que mostró arterias coronarias sin obstrucción, flujo TIMI III, con pequeñas placas de ateroma sin obstruir más de 10% de su luz, con lechos y flujo distal normal en todos los territorios evaluados. En la ventriculografía se observó acinesia anterolateral, inferolateral y apical con movimiento normal de los segmentos basales, anterior y posterior, y se corroboró fracción de expulsión de 30% e insuficiencia



**Figura 2.** Electrocardiograma en el que se observa inversión de la onda T en DI y aVL, desnivel negativo del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones V2 a V6.



**Figura 3.** Ecocardiograma en el que se aprecia el balónamiento apical del ventrículo izquierdo.

mitral leve. De esta manera se integró el diagnóstico de síndrome de takotsubo secundario a sepsis. Se inició tratamiento con levosimendán y betabloqueadores que produjeron mejoría significativa del estado hemodinámico y de la función cardíaca. En el ecocardiograma de control se apreció mejoría significativa de la contractilidad e involución del balónamiento apical.

## DISCUSIÓN

La sepsis continúa siendo la principal causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI) en todo el mundo. Estadísticas recientes estiman que es la responsable de más de 60% de todas las admisiones a las UCI, y que aumentó de 7 a 11% en un periodo de 12 años debido a la aplicación de criterios más objetivos para su diagnóstico y al crecimiento de la población añosa e inmunodeprimida. Se estima que de 0.4 a 1 de cada 1,000 habitantes ingresan a un hospital con diagnóstico de sepsis en Estados Unidos, Europa y el Reino Unido, y que de forma paralela la mortalidad ha disminuido de 35 a 18%.<sup>2-6</sup> El principal sitio de infección en general son los pulmones (64%), seguido del abdominal (20%), hematógeno (15%) y genitourinario (14%). El 47% de los patógenos responsables

son grampositivos y *Staphylococcus aureus* es el agente aislado con más frecuencia, 62% son gramnegativos (*Pseudomonas* spp) y 19% son hongos.<sup>7</sup> Cuando el germen responsable es resistente a metilina o alguna especie de *Candida*, la mortalidad aumenta considerablemente (43 y 50%, respectivamente).<sup>8</sup>

La fisiopatología de la sepsis involucra interacciones complejas entre el organismo patógeno y el sistema inmunitario del huésped, el cual inicia una respuesta inflamatoria en contra del agente invasor y regula la respuesta a los componentes moleculares asociados con los patógenos (PMAPs).<sup>9-11</sup> Normalmente esta respuesta inflamatoria es de alivio espontáneo y regulada por citocinas antiinflamatorias; sin embargo, en la sepsis existe una respuesta inflamatoria exagerada por un desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La producción excesiva de mediadores proinflamatorios promueve la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que causan mayor daño tisular y liberación de patrones moleculares asociados con daño (PMADs), como las proteínas de choque de calor, proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), histonas y lipoproteínas oxidadas, las cuales pueden ampliar la cascada inflamatoria creando un círculo vicioso que finalmente contribuye a la disfunción cardíaca, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.<sup>12,13</sup>

La cardiopatía inducida por sepsis es una complicación frecuente que fue descrita hace más de 30 años y actualmente nuevas estrategias para su tratamiento y prevención están en investigación.<sup>13-17</sup> Se sabe que incluso 60% de los pacientes con choque séptico padecen miocardiopatía, la cual tiene tres características esenciales: dilatación del ventrículo izquierdo de inicio súbito, fracción de eyección disminuida y recuperación en 7 a 10 días en los pacientes que logran sobrevivir.<sup>18</sup> Mediadores químicos como endotoxinas, citocinas y óxido nítrico tienen





un papel importante en la fisiopatología de la miocardiopatía séptica al reducir la respuesta miofibrilar al calcio,<sup>19</sup> induciendo disfunción mitocondrial<sup>20</sup> y generando alteraciones en la regulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>21,22</sup>

El síndrome de takotsubo (también conocido como cardiomiopatía por estrés o síndrome del balonamiento apical izquierdo) fue descrito por primera vez en 1990 en Japón y rápidamente reconocido en todo el mundo.<sup>23</sup> Es un síndrome que se distingue por disfunción sistólica apical transitoria del ventrículo izquierdo con hipercontractilidad de la base, que hacen que éste adquiera una forma redondeada similar a una trampa utilizada en Japón para cazar pulpos llamada *takot-subo* (**Figura 1**). En términos electrocardiográficos simula un infarto de miocardio, pero no hay evidencia angiográfica de obstrucción coronaria o rotura aguda de placa, y puede haber elevación leve de troponinas.<sup>24,25</sup> La cardiomiopatía de takotsubo es más frecuente en mujeres,<sup>26</sup> y se estima que actualmente tiene una prevalencia de 1 a 3% de la población en general y de 6 a 9% de las mujeres con síndromes coronarios agudos.<sup>27</sup> La edad media de aparición varía de 60 a 75 años, con un pronóstico generalmente favorable, aunque la mortalidad es de 0 a 8%, y es menor en los hombres.<sup>28</sup> Los mecanismos fisiopatológicos que se han propuesto tienen que ver con situaciones de estrés emocional o físico vinculadas con periodos de hiperactividad del sistema nervioso simpático durante los cuales se han demostrado cifras suprafisiológicas de catecolaminas plasmáticas y neuropéptidos relacionados con el estrés que una vez que alcanzan los adrenorreceptores cardiacos inducen toxicidad en los cardiomiocitos, provocando cambios en la microvasculatura y metabolismo celular.<sup>29-33</sup> Aunque no existe evidencia a favor de ello, un mecanismo descrito es el de espasmo de la microvasculatura epicárdica que condiciona alteraciones en el flujo sanguíneo a este nivel,<sup>34-36</sup> y otro, el más aceptado, está vinculado

con toxicidad directa de las catecolaminas, las cuales disminuyen la disponibilidad de AMP secundaria a la sobrecarga de calcio y radicales libres de oxígeno,<sup>36</sup> mecanismo favorecido por la distribución de los receptores catecolaminérgicos en la región apical del ventrículo, en donde la relación de receptores B2-B1 induce mayor respuesta y vulnerabilidad a la estimulación simpática.<sup>37,38</sup> El diagnóstico del síndrome de takotsubo se realiza de acuerdo con los criterios de la Clínica Mayo basados en los siguientes puntos: 1) disfunción sistólica transitoria en los segmentos apicales o medios del ventrículo izquierdo con anomalías en el movimiento de la pared que se extienden más allá de la distribución vascular epicárdica, 2) ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o rotura de placa, 3) elevación del segmento ST o inversión de la onda T con elevación leve de troponinas cardiacas y 4) ausencia de otras causas por enfermedad torácica.<sup>39</sup> El manejo debe orientarse primero a descartar isquemia cardiaca y posteriormente iniciar medidas de soporte como  $\alpha$ - $\beta$ -bloqueadores, IECA y diuréticos si hay datos de congestión. Se recomienda la anticoagulación durante la fase aguda, especialmente si la disfunción del ventrículo izquierdo es severa.<sup>37,40</sup> En caso de insuficiencia cardiaca, los agentes inotrópicos estarían contraindicados, ya que se argumenta que los betaagonistas podrían empeorar el cuadro o prolongar la recuperación.<sup>41</sup> El levosimendán ha producido resultados exitosos y actualmente se recomienda como el agente inotrópico de elección, a pesar de la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados.<sup>42</sup>

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de síndrome de takotsubo en sepsis, debido a que hacen más vulnerable al miocardio a los efectos tóxicos de las catecolaminas,<sup>70</sup> aunque también se ha reportado que agentes virales como enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, herpes, Epstein-Barr y citomegalovirus pueden causar cardiomiopatía por un mecanismo fisio-

patológico totalmente diferente, más relacionado con efectos citotóxicos directos del virus que aunado a la cardiotoxicidad de las catecolaminas desencadenan insuficiencia ventricular izquierda durante la sístole.<sup>71,72</sup> En el **Cuadro 1** se resumen los casos descritos de síndrome de takotsubo secundario a sepsis recopilados de la bibliografía. Como se anota, todos son casos

aislados, lo que está en relación con lo poco frecuente de esta asociación.

La fisiopatología del síndrome de takotsubo inducido por sepsis es compleja. Se han descrito los siguientes mecanismos en su génesis:<sup>73</sup>

**Cuadro 1.** Casos reportados de síndrome de takotsubo secundario a sepsis de diferente causa

Autor	Año	Género	Desenlace
Chidiac y col. <sup>43</sup>	1995	Mujer	Defunción
Kusaba y col. <sup>44</sup>	2004	Mujer	Sobrevivió
Greco y col. <sup>45</sup>	2006	Mujer	Sobrevivió
Ohigashi-Suzuki y col. <sup>46</sup>	2007	Hombre	Sobrevivió
Singh y col. <sup>47</sup>	2007	Mujer	Sobrevivió
Cattaneo y col. <sup>48</sup>	2007	Mujer	Sobrevivió
Bigalke y col. <sup>49</sup>	2007	Mujer	Sobrevivió
Geng y col. <sup>50</sup>	2008	Mujer	Sobrevivió
Palacio y col. <sup>51</sup>	2009	Mujer	Sobrevivió
Sarullo y col. <sup>52</sup>	2010	Mujer	Sobrevivió
Li y col. <sup>53</sup>	2010	Mujer	Sobrevivió
Lee y col. <sup>54</sup>	2010	Mujer	Sobrevivió
Tanriver y col. <sup>55</sup>	2010	Mujer	Sobrevivió
Gariboldi y col. <sup>56</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Okumura y col. <sup>57</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Yonekawa y col. <sup>58</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Odigie-Okon y col. <sup>59</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Hassan y col. <sup>60</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Van Beek y Knoc-kaert <sup>61</sup>	2011	Mujer	Sobrevivió
Jung y col. <sup>62</sup>	2012	Mujer	Sobrevivió
Brunetti y col. <sup>63</sup>	2012	Hombre	Sobrevivió
Karvouniaris y col. <sup>64</sup>	2012	Hombre	Sobrevivió
Santoro y col. <sup>65</sup>	2013	Hombre	Sobrevivió
Galea y col. <sup>66</sup>	2013	Mujer	Sobrevivió
Contreras y col. <sup>67</sup>	2013	Mujer	Sobrevivió
Piccirillo y col. <sup>68</sup>	2013	Hombre	Sobrevivió
Núñez y col. <sup>69</sup>	2013	Mujer	Sobrevivió

1. Inflamación inducida por sepsis y liberación de citocinas. Hay evidencia de que el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1B inducen, además de depresión en la contractilidad miocárdica, activación del sistema nervioso simpático local y la vía de la mitógeno p38 proteincinasa, que ocasiona cardiodepresión.
2. Toxicidad por catecolaminas endógenas, potenciada por inflamación, estrés oxidativo y acumulación de calcio intracelular.
3. Toxicidad por administración de catecolaminas, en especial norepinefrina, en pacientes en estado de choque.
4. Isquemia miocárdica secundaria a inadecuada perfusión microcirculatoria.

El tratamiento del síndrome de takotsubo secundario a sepsis no difiere de lo ya conocido, como en el caso que describimos, se recomienda implantar medidas de sostén, control del proceso infeccioso, disminuir en lo posible la dosis de norepinefrina y si es pertinente suspenderla e iniciar manejo farmacológico con betabloqueadores. En casos en que la disfunción contráctil sea significativa y altere la perfusión sistémica se puede prescribir levosimendán, inotrópico no adrenérgico, que ha mostrado ser útil en este escenario. En casos extremos que no responden a la terapia habitual se ha sugerido el apoyo circulatorio extracorpóreo.<sup>74,75</sup>

Este caso se agrega a la lista de reportes de una asociación poco frecuente, sepsis con síndrome de takotsubo, evento que deberá estar en la mente del intensivista, destacando la importancia de



la ecocardiografía como herramienta diagnóstica en la evaluación integral del deterioro hemodinámico en el paciente con sepsis.

## REFERENCIAS

- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-417.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-588.
- van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004;8:153-162.
- Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42.
- Baro SK, Monteil MA, Henderson DC. The pneumococcal problem. *BMJ* 1996;312:1521-1525.
- Hanberger H, Walther S, Leone M, et al. EPIC II Group of Investigators. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:331-335.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
- Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol* 2011;17:48-85.
- Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
- Soriano FG, Lorigados CB, Pacher P, Szabó C. Effects of a potent peroxynitrite decomposition catalyst in murine models of endotoxemia and sepsis. *Shock* 2011;35:560-566.
- Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-929.
- Torres-Dueñas D, Celes MR, Freitas A, Alves-Filho JC, Spiller F, Dal-Secco D, et al. Peroxynitrite mediates the failure of neutrophil migration in severe polymicrobial sepsis in mice. *Br J Pharmacol* 2007;152:341-352.
- Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701-1706.
- Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116:1354-1359.
- Orme R, Perkins G, McAuley D, Liu K, Mason A, Morelli A, et al. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:199.
- Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, Teboul JL. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 32:206-2141.
- Am S, Spurgeon HA, Sollott SJ, Talo A, Lakatta EG. 8-bromo-cGMP reduces the myofilament response to Ca<sup>2+</sup> in intact cardiac myocytes. *Circ Res* 1994;74:970-978.
- Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(6):1599-1608.
- Bohm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995;98:183-186.
- Sato H, Taiteishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure, Kodama K, Haze K, Hon M (Eds). Kagakuhyouronsha, Tokyo 1990:56.
- Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-862.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-17.
- Milinis K, Fisher M. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology and treatment. *Postgrad Med J* 2012;88:530-538.
- Bossone E, Savarese G, Ferrara F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview. *Heart Fail Clin* 2013;9:249-266.
- Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008;124:283-292.
- Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007;116:77-84.
- Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008;124:283-292.

31. Cheshire WP Jr, Saper CB: The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006;66:1296-1297.
32. Cheung RT, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57:1685-1688.
33. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-2762.
34. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-548.
35. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343-346.
36. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609-634.
37. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-417.
38. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a b2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
39. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-29.
40. Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, Kratimenos T, Piperopoulos P, Manolis AS. Takotsubo cardiomyopathy: The “broken heart” syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:451-457.
41. Gianni M, Dentali F, Grandi A, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-1529.
42. Padayachee L. Levosimendan: The inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007;16 Suppl 3:65-70.
43. Chidiac TA, Salon JE. Left ventricular segmental wall motion abnormality in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:594-598.
44. Kusaba T, Sasaki H, Sakurada T, et al. Takotsubo cardiomyopathy thought to be induced by MRSA meningitis and cervical epidural abscess in a maintenance-hemodialysis patient: case report. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2004;46:371-376.
45. Greco C, Saolini M, Mariani S, et al. Takotsubo syndrome: a potential role for cytomegalovirus infection. *J Cardiovasc Med* 2006;7:623-627.
46. Ohigashi-Suzuki S, Saito Y, Tatsuno I. Takotsubo cardiomyopathy associated with sepsis in type 2 diabetes mellitus. *Am J Emerg Med* 2007;25:230-232.
47. Singh K, Marinelli T, Horowitz JD. Takotsubo cardiomyopathy after anti-influenza vaccination: catecholaminergic effects of immune system. *Am J Emerg Med* 2013;31:1627-1631.
48. Cattaneo P, Marchetti P, Morandi F, Salerno-Uriarte JA. Left ventricular apical ballooning in mitral endocarditis. *Int J Cardiol* 2007;119:261-263.
49. Bigalke B, Klingel K, May AE, Kandolf R, Gawaz MG. Human herpesvirus 6 subtype Associated myocarditis with “apical ballooning”. *Can J Cardiol* 2007;23:393-395.
50. Geng S, Mullany D, Fraser JF. Takotsubo cardiomyopathy associated with sepsis due to *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Crit Care Resusc* 2008;10:231-234.
51. Palacio C, Nugent K, Alalawi R, Cevik C. Severe reversible myocardial depression in a patient with *Pseudomonas aeruginosa* sepsis suggesting takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009;135:16-19.
52. Sarullo FM, Americo L, Accardo S, et al. Takotsubo cardiomyopathy observed in a patient with sepsis and transient hyperthyroidism. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;72:33-36.
53. Li JW, Nanda S, Longo S. Acute pericarditis induced stress cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2010;65:361-364.
54. Lee S, Lee KJ, Yoon HS, Kang KW, Lee YS, Lee JW. Atypical transient stress-induced cardiomyopathies with an inverted Takotsubo pattern in sepsis. *Tex Heart Inst J* 2010;37:88-91.
55. Tanriver Y, Betz MJ, Nibbe L, Pfluger T, Beuschlein F, Strowski MZ. Sepsis and cardiomyopathy as rare clinical manifestations of pheochromocytoma—two case report studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:747-753.
56. Gariboldi V, Jop B, Grisoli D, Jaussaud N, Kerbaul F, Collart F. Takotsubo syndrome after mitral valve replacement for acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:e31-e32.
57. Okumura K, Shoji F, Yoshida M, Mizuta A, Makino I, Higashi H. Severe sepsis caused by *Aeromonas hydrophila* in a patient using tocilizumab: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:499.
58. Yonekawa K, Mussio P, Yuen B. Ischemic cerebrovascular stroke as complication of sepsis-induced takotsubo cardiomyopathy. *Intern Emerg Med* 2011;6:477-478.
59. Odigie-Okon E, Okon E, Dodson J, Vorobiof G. Stress-induced cardiomyopathy complicating severe babesiosis. *Cardiol J* 2011;18:83-86.
60. Hassan S, Hassan F, Hassan D, Hassan S, Hassan K. Takotsubo cardiomyopathy associated with peritonitis in peritoneal dialysis patient. *Ren Fail* 2011;33:904-907.
61. Van Beek T, Knockaert D. Tetanus and takotsubo: case report. *Neth J Crit Care* 2011;15:19-23.
62. Jung JM, Kim YH, Park MO, Kwon DY. Takotsubo cardiomyopathy following severe tetanus. *Neurology Asia* 2012;17:75-78.
63. Brunetti ND, Leva R, Passero T, et al. Transient apical ballooning accompanying respiratory infection. *Acute Card Care* 2012;14:96-98.



64. Karvouniaris M, Papanikolaou J, Makris D, Zakynthinos E. Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan. *Am J Emerg Med.* 2012;30:832.e5-e7.
65. Santoro F, Di Biase M, Brunetti ND. Urinary sepsis associated with takotsubo cardiomyopathy. *Int J Urol* 2014;21:432-433.
66. Galea F, Abela GP, Felice H. Takotsubo cardiomyopathy in chronic infection. *Scott Med J* 2013;58:11-14.
67. Contreras AE, Parisi GR, Bongiorno G. Takotsubo induced by acute appendicitis. *Medicina* 2013;73:52.
68. Piccirillo BJ, Gavin M, Chang JD. Not what it looks like: a transient cardiomyopathy. *Am J Med* 2013;126:487-490.
69. Núñez D, Bermejo R, Rodríguez Velasco A. Takotsubo cardiomyopathy in the context of *Staphylococcus aureus* sepsis. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2014;61:150-153.
70. Singh K, Marinelli T, Horowitz JD. Takotsubo cardiomyopathy after anti-influenza vaccination: catecholaminergic effects of immune system. *Am J Emerg Med* 2013;31:1-4.
71. Kwiatkowska-Patzer B, Patzer JA, Heller LJ. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin a enhances automaticity and potentiates hypoxic depression of isolated rat hearts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;202:377-378.
72. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev* 2013;18:683-702.
73. Cappelletti S, Ciallella C, Aromatario M, Ashrafian H, Harding S, Athanasiou T. Takotsubo cardiomyopathy and sepsis. A systematic review. *Angiology* 2016;67:1-16.
74. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy. A short review. *Cur Cardiol Rev* 2013;9:191-196.
75. Santoro F, Leva R, Ferraretti A, Lenco V, Carpagnano G, Lodispoto M, et al. Safety and feasibility of Levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: A case series. *Cardiovasc Ther* 2013;31:133-137.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## Manuel Ramiro H.

**Javier Cercas**

***El monarca de las sombras***

Penguin Random House. México 2017

Cercas es un escritor español, extremeño que se avencinó muy temprano en Cataluña, estas características le dan, frente a los escritores sus compatriotas y contemporáneos, una mayor diversidad y universalidad. Su obra es ciertamente algo desigual; sin embargo, aún sus obras no tan famosas o destacadas son muy brillantes. En dos de sus obras más famosas, *Soldados de Salamina* y *Anatomía de un instante*, Cercas recupera una anécdota o hecho histórico y lo desarrolla de tal manera que no resulta un relato o una obra histórica, sino una pieza literaria, una novela; por cierto, en *El Impostor*, también logra algo similar. Algo parecido hace con *El monarca de las sombras*, esta vez la anécdota, la trama de la historia es menos conocida, porque el hecho centro del relato es familiar. Se trata de un tío abuelo que fue falangista y

luchó en el bando nacional, cayendo en uno de los combates marginales de la batalla del Ebro. Siendo en el ámbito familiar una historia conocida y apreciada de diferentes maneras, fue siempre callada e ignorada por todos; Cercas confiesa que siempre se sintió avergonzado por la participación de su tío abuelo en la Guerra Civil. Ya en la novela el autor narra cómo, quizá desde siempre, le va surgiendo la necesidad de escribir sobre el personaje. Consigue al analizar profundamente los pocos documentos a los que tiene acceso y los desgastados recuerdos familiares el desarrollo de un personaje evidenciando lo complejas que resultaron las decisiones durante un periodo tan convulso, en una pequeña comunidad de unos cientos de habitantes, que quizá pudiera trasladarse a toda España. Una obra indispensable para los interesados en la Guerra Civil Española, pero muy interesante para todos por la gran capacidad argumental y técnica de Cercas que consigue una gran pieza literaria.

## Manuel Ramiro H.

**Jordi Soler**

***El cuerpo eléctrico***

Alfaguara. México 2017

Jordi Soler, mexicano, veracruzano de origen español más precisamente catalán, que vive ahora en Barcelona, ha conseguido grandes novelas que además han tenido enorme éxito de público y de crítica. A pesar de que muchas de sus obras se refieren a tramas que se desa-

rollan en ambos lados del Atlántico y de sus orígenes, me parece que Soler escribe siempre como un escritor claramente mexicano. *El cuerpo eléctrico* es un ejemplo de la gran capacidad técnica de Soler, de una anécdota menor consigue una magnífica novela. Se desarrolla entre Veracruz y Nueva York, aunque viaja por todo Estados Unidos, en el final del siglo XIX. Con el pretexto de un espectáculo circense surgido en Veracruz nos describe la



nación norteamericana decimonónica, sus valores, sus miserias, su inicial pujanza, pero también sus raquíuticos valores, su pobreza cultural; su ya pujante desarrollo, el inicio del

narcotráfico, ¡por cierto encabezado por un jarocho! Una obra ligera, rápida de leer pero divertida y enriquecedora. Seguramente un éxito más para Jordi Soler.

## **Manuel Ramiro H.**

**Carlos Ruiz Zafón**

***El Laberinto de los Espíritus***

Planeta. México 2016

Este libro es el cuarto, el último de una saga que se inicia con *La sombra del viento*, los tres anteriores han tenido un gran éxito de público y de crítica, aunque quizá más de público que de crítica. Los grandes éxitos de escritor novel, cuando Ruiz Zafón escribió *La sombra del viento* lo era, son siempre vistos con cierto recelo por el *stablishment*. Aunque como decíamos forma parte de una saga, puede leerse como una obra independiente, así lo asevera el autor. Cuando uno inicia un libro de 921 páginas siempre nos llega la duda si con 200 páginas menos no hubiera quedado mejor. Conforme uno avanza esta duda va desapareciendo y cerca del final uno desea que el libro “durara” unas 200 páginas

más. Por supuesto que tiene personajes de las obras anteriores y la historia se basa en ellas, pero rápidamente puede uno situarse y seguir la trama con interés cada vez creciente. Es un libro absolutamente delicioso, encantador para leer que, sin embargo, nos muestra características muy particulares de los seres humanos y de una época y una ciudad en particular, lo logra al desarrollar con maestría el análisis de los personajes y las situaciones. Con el final de la obra parece quedar definitivamente la saga. Para mayor mérito de Ruiz Zafón, así lo afirmó y comentó en una entrevista en la FIL de Guadalajara, que de ninguna manera convertirá esta obra de librerías barcelonesas en una película o serie televisiva, afirmando que se trata de una obra para ser leída. Aunque tenga 921 páginas no se puede dejar de leer, les resultará estimulante y divertido.

# 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](http://www.revisionporpares.com), registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: [manuel.ramiroh@gmail.com](mailto: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 descripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y 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.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse





como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx) "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

# 2do. Congreso Internacional para la acreditación en el **sector salud**

24 y 25 de agosto 2017



**Dirigido a: Laboratorios Clínicos, Bancos de Sangre,  
Bancos de Células Troncales Hematopoyéticas y  
Radiología e Imagen**

**Sede: World Trade Center  
Ciudad de México**

**Mayores informes: Gabriela Rea**  
gabriela.rea@ema.org.mx  
Tel. (01 55) 9148 4309

**Mitzi Mota Quijano**  
mitzi.mota@ema.org.mx  
Tel. (01 55) 9148 4317

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cbp 1 tableta

Thioctacid® 600 HR  
Acido tióctico



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

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

## 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

## 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

## 17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

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



**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Cada tableta contiene:

Tindazol	500 mg
Clindamicina	312.5 mg
Fluconazol	37.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** LURMIVI® está indicado en pacientes con diagnóstico demostrado o de alto riesgo, multitratadas, con enfermedad pélvica inflamatoria, vaginitis recurrente y/o relacionada a infertilidad con infecciones vaginales mixtas causadas por *Candida* spp., *Trichomonas*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis*.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, pacientes con discrasias sanguíneas o trastornos neurológicos de tipo orgánico.

**PRECAUCIONES GENERALES:** En aquellos pacientes en quienes se presente un aumento significativo de las enzimas hepáticas, deberá valorarse el riesgo contra el beneficio de continuar el tratamiento con fluconazol, ya que en estudios histopatológicos se ha encontrado necrosis hepática sin que ésta sea atribuible al mismo pues estos pacientes habían recibido otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Tindazol se ha asociado a diversos trastornos neurológicos como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y en raras ocasiones con convulsiones; de presentarse signos de anomalías neurológicas deberá suspenderse el tratamiento.

**Clindamicina** se debe prescribir con precaución en personas con historia de padecimientos gastrointestinales, ya que es posible que desencadenen superinfecciones por organismos no sensibles, del tipo de la colitis pseudomembranosa.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Deberá evitarse el uso durante el embarazo y la lactancia.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** LURMIVI® es bien tolerado; sin embargo, en forma separada se ha reportado comúnmente para Fluconazol: cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, exantema. Poco común: insomnio, somnolencia, convulsiones, mareo, parestesias, alteraciones del gusto, vértigo, dispepsia, flatulencia, boca seca, colestasis, ictericia, aumento de la bilirrubina, prurito, urticaria, incremento de la sudoración, exantema medicamentoso, mialgia, fatiga, malestar general, astenia, fiebre. Raramente: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anafilaxia, angioedema, hipertiroidismo, hipercolesterolemia, hipocalemia, temblor, Torsades de pointes, prolongación del QT, toxicidad hepática; incluidos casos raros de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial y alopecia. Los efectos secundarios para Tindazol han sido poco frecuentes, leves y transitorios, registrándose: náusea, vómito, ansiedad, diarrea, sabor metálico y dolor abdominal. Para Clindamicina se ha reportado: neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia; agranulocitosis y trombocitopenia; reacciones anafilactoides, disgeusia, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea; esofagitis y úlcera esofágica; ictericia y anomalías de las pruebas de función hepática; erupción maculopapular y urticaria, erupciones generalizadas en la piel, morbiliformes-similares. Casos raros de eritema multiforme, algunos semejantes al síndrome de Stevens-Johnson, han sido asociados con la clindamicina. Prurito, vaginitis, dermatitis exfoliativa y vesiculobulbosa; necrólisis epidérmica tóxica; reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente en forma de rash, prurito, urticaria y edema angioneurótico; mareos, vértigo, ataxia. Neuropatía periférica (parestesia, trastornos sensoriales, hipostesia) y rara vez convulsiones. Otros efectos secundarios raros ve reportados son: cefalea, cansancio, lengua saburral y orina oscura. Con la combinación: Los efectos reportados en los estudios clínicos realizados son: cefalea, náuseas, vómito.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** En hombres sanos, la administración conjunta de fluconazol con warfarina aumenta el tiempo de protrombina, por lo que se recomienda vigilancia en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina. Se ha demostrado que el uso de fluconazol prolonga la vida media de las sulfonilureas por lo que se debe tener en mente que la coadministración puede ocasionar hipoglucemia. El uso concomitante con múltiples dosis de hidroclorotiazida incrementa las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%; sin embargo, no es necesario modificar el esquema de dosificación. La administración conjunta de fluconazol y fenitoína puede aumentar los niveles de ésta última. El empleo de fluconazol y rifampicina reduce la vida media de fluconazol. La coadministración de fluconazol y teofilina afecta la depuración de ésta última. Fluconazol más tefenadina a dosis de 400 mg o más produce aumento de los niveles plasmáticos de tefenadina. El uso concomitante con cisaprida puede condicionar alteraciones cardíacas; tras la combinación con rifabutín, tacrolimus y zidovudina se ha señalado aumento de los niveles séricos de estos. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas por la posibilidad de desarrollar reacción tipo disulfiram. Se ha reportado interacción de fluconazol con astemizol, pimozida, alfentanil, amitriptilina, norriptilina, benzodiazepinas (midazolam), carbamazepina, bloqueadores de canales de calcio, celecoxib, ciclosporina, fentanil, halofantrina, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, losartán, metadona, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, prednisona, saquinavir, sirtolium, alcaloides de vinca y vitamina A. Clindamicina puede potenciar los efectos de los agentes relajantes musculares no despolarizantes (antagonistas de los receptores de acetilcolina). El caolín disminuye su absorción. El empleo de Tindazol con alcohol puede desencadenar una reacción tipo disulfiram.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han demostrado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad.

**DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 2 tabletas cada 12 horas durante un día.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de que exista se recomienda tratamiento sintomático con medidas de soporte y lavado gástrico. Si es necesario, una diuresis forzada aumentará la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodialisis con duración de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50%.

**PRESENTACIÓN:** Caja con 4 tabletas en envase de burbujas.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

**ANTIBIÓTICO:** El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana. No se administre durante el embarazo o la lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris-gob.mx.

**Hecho en México por:** Laboratorios Senosaián S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137, Celaya, Guanajuato, México.

**Número de Reg. 304M2016 SSA IV**  
**No. de entrada: 173300202C0216**

LURM-01A-17



**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Cada Cápsula contiene:

Telmisartan	80 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

OKSEN®, está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando la monoterapia es insuficiente.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción biliar e insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, anuria, hipocalemia refractaria, hipercalcemia, pacientes menores de 18 años de edad.

**PRECAUCIONES GENERALES**

Existe riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. En pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipertensión arterial. Por lo que deben corregirse estos trastornos antes de iniciar el tratamiento con OKSEN®. Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrofia.

No se recomienda su uso en pacientes con aldosteronismo primario. Pacientes con alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca pueden presentar hipotensión. Telmisartan se elimina por la bilis, los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave pueden presentar un retardo en su eliminación.

OKSEN® al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No hay datos del uso de OKSEN® y manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, puede suceder mareo o somnolencia como resultado del tratamiento antihipertensivo.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

No se administre durante el embarazo ni en el periodo de lactancia.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

A dosis recomendadas OKSEN® es bien tolerado sin embargo, se han descrito: sepsis, incluyendo desenlaces fatales, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario (incluido cistitis), anemia, trombocitopenia, eosinofilia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipercalcemia, ansiedad, insomnio y depresión, síncope (desvanecimiento), visión normal, vértigo, bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipertensión ortostática, disnea, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, malestar estomacal, vómitos, función hepática anormal, trastornos hepáticos, angioedema, eczema, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por drogas, erupción tóxica, rash, tambán articular, dolor de espalda, espasmos musculares (calambres o dolor en las piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), mialgia, dolor en los tendones (síntomas tipo teniditis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor torácico, síntomas tipo gripe, astenia (debilidad).

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

OKSEN® puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos. En pacientes a quienes se coadministra digoxina se observó un aumento de 20% del promedio de los niveles plasmáticos (39%), por lo cual se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de digoxina. En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril elevaron al aumento de hasta 2.5 veces en el ALICO-24 y Crea<sub>24</sub> del ramipril y ramiprilato. Se ha reportado toxicidad y aumentos reversibles de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante, coadministración con antagonistas de la angiotensina II, incluso con OKSEN®, se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de litio. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, AINEs, puede dar insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación, por lo que se deben hidratar y monitorear la función renal al iniciar el tratamiento conjunto. Compuestos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como telmisartán, pueden tener un efecto sinérgico. Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en drogas como telmisartán, durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas. Puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Con otros antihipertensivos puede tener efecto aditivo o potencializante de sus efectos. Probabilidad o sulfonilazopirona por el efecto hipotensivo de las tiazidas puede disminuir su eficacia. Con relajantes musculares puede haber un aumento probable de la respuesta al relajante muscular. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etcétera), pueden asociarse a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

No hay evidencia de efectos carcinogénicos, de mutagenicidad, ni teratogénicos, pero los estudios en animales indicaron peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada. No hubo evidencia de actividad clastogénica.

**DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Dosis: Oral. La dosis recomendada es una cápsula al día. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se sugiere monitorear la función renal. No hay experiencia en pacientes pediátricos y adolescentes, no se recomienda usar OKSEN® en niños menores de 18 años de edad.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

No hay experiencia de sobredosificación con OKSEN® en humanos. Las manifestaciones de sobredosis con telmisartán fueron hipotensión y taquicardias, bradicardias. En este caso se recomienda en el manejo tratamiento de soporte.

**PRESENTACIÓN**

Caja con 14 o 30 cápsulas de 80 mg/12.5 mg.

**RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Conservarse a no más de 25°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. No se use en el embarazo, en la lactancia ni en niños menores de 18 años. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris-gob.mx

**NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Laboratorios Senosaián S.A. de C.V.  
 Camino a San Luis Rey No. 221  
 Ex Hacienda Santa Rita,  
 C.P. 38137 Celaya, Guanajuato, México  
 No. de Reg. 052M2015 SSA IV  
**NÚMERO DE ENTRADA: 63300202C2462**

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	75 mg	150 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Pregabalina está indicada como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria y en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y menores de 12 años de edad. Pregabalina se ha asociado con mareo y somnolencia, pérdida de la consciencia, confusión y alteración de la función mental por lo que se sugiere vigilancia sobre todo en la población de adultos mayores o en quienes conducen o usan máquinas de precisión. Algunos pacientes diabéticos que ganaron peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar un ajuste de sus medicamentos hipoglucemiantes. En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. La pregabalina debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias. Los pacientes deberán notificar a su médico tratante la presencia de cambios en la visión. Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa tratados con pregabalina; sin embargo, se sugiere precaución en este grupo de pacientes. No existe experiencia en niños.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA VIRAVIR®:** No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia tras el empleo de pregabalina consistieron en mareo y somnolencia pero en general fueron de intensidad leve a moderada. **Frecuencia:** muy común (> 1/10), común (> 1/100, < 1/10), poco común (> 1/1000, < 1/100) y rara (< 1/10000). Las siguientes reacciones adversas pudieron asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. **Muy común:** mareo, somnolencia, visión borrosa y diplopía. **Común:** incremento del apetito, confusión, desorientación, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, disminución de la libido, insomnio, ataxia, coordinación anormal, trastornos del equilibrio, amnesia, trastornos de atención, deterioro de la memoria, coordinación anormal, temblor, disartria, parestesias, sedación, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, esteromstia, flatulencia, disfunción erectil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común:** nasofaringitis, anorexia, despersonalización, angosmia, neurosis, depresión, agitación, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, alucinaciones, sueños anormales, aumento de la libido, ataque de pánico, apatía, hipotensión cognitiva, hipotensión, migraña, defecto del campo visual, alteraciones del lenguaje, mioclonía, hiporeflexia, disquisia, hiperactividad psicomorota, mareo postural, hiperestesia, aguesia, sensación urente, temblor visomotor, estupor, síncope, trastorno visual, defecto en el campo visual, ojos secos, inflamación ocular, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, aumento en el lagrime, hiperacusia, bloqueo atrioventricular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, enrojecimiento, borchorno, firo periorico, disnea, tos sequedad nasal, hipersecreción salival, reflejo gastroesofágico, hipostesia oral, sudoración, exantema papular, espasmo muscular, inflamación articular, calambre muscular, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en extremidades, rigidez muscular, oquilia, insuficiencia renal, eyaculación retardada, disfunción sexual, opresión torácica, edema generalizado, dolor, escalofríos, astenia y let. **Raro:** neutropenia, hipoglucemia, desinhibición, euforia, hipokinesia, parestesia, migraña, fatiga, fotopsia, iritacion de ojos, mielitis óptica, oscilopos, percepción de profundidad visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, resplandor visual, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, congestión nasal, epistaxis, rinorrea, ronquitos, sensación de opresión en faringe, ascitis, disfagia, pancreatitis, sudor frio, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, rabdomiolisis, amnesia, mialgias, supuración mamaria, dismenorrea, hiperreflexia mamaria y parestesia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** De acuerdo a sus características farmacológicas, pregabalina tiene poca probabilidad de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

La experiencia post-comercialización señala insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina junto con otros medicamentos depresivos del CNS. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motor causada por oxidozn. Existen reportes de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paraliítico, constipación) cuando pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación como los analgésicos opioides.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénicidad, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

**DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

PADECIAMIENTO	DOSES INICIAL	DOSES MÁXIMA DÍA DE ACUERDO A LA TOLERANCIA Y RESPUESTA CLÍNICA
Convulsiones parciales	75 mg c/12 h	150 mg día hasta 600 mg/día. Ajustar dosis en periodos de 1 semana.
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	150 mg al día, dividiendo c/12	150 mg durante la 1er semana de acuerdo a tolerancia. 450 mg en la 3er semana hasta 600 mg.
Mantenimiento	75 a 150 mg c/12 h	150 a 300 mg.
Deterioro renal		
Dep. Cr. 30 a 60 mL/min	75 a 300 mg dividido en c/12 h	300 mg/día
Dep. Cr. 15 a 30 mL/min	150 mg/día c/24 o dividida c/12 h	150 mg
Dep. Cr. <15 mL/min	75 mg/día c/24	75 mg

En caso de ser necesario, la suspensión de VIRAVIR® debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana, ya que el paciente puede presentar insomnio, náuseas, cefalea y diarrea después de discontinuar en forma abrupta el tratamiento con pregabalina.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se ha descrito trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. En caso de que se presente, se recomienda medidas generales y sintomáticas, inclusive hemodialisis si fuese necesario.

**PRESENTACIÓN:** Caja con 28 cápsulas de 75 mg y Caja con 28 cápsulas de 150 mg.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris-gob.mx. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotrices ni maquinaria pesada durante su uso.

**NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:**  
 Laboratorios Senosaián S.A. de C.V.  
 Camino a San Luis Rey No. 221  
 Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137,  
 Celaya, Guanajuato, México

**NÚMERO DE REG. 300M2014 SSA IV**  
**No. de entrada: 153300202C0262**

VIDA-AD-115



**INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetopropileno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Dextetopropileno trometamol equivalente a 12.5 mg de dextetopropileno. Excipiente cbp 1 tableta. Dextetopropileno trometamol equivalente a 25 mg de dextetopropileno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetopropileno 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 predisuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis séptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematólogicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dextetopropileno 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, tininito, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, vivesitas, edema, palpitations, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): paréresias, fatiga periférica, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilización. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexato (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pantofoyllina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucémico. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetopropileno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucosídeos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucosídeos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS 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 dextetopropileno 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. 506/M2002 SSA IV. Hecho en Italia por: A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimmán, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

**REFERENCIAS: 1.-** Pinterio M, Puigventos F. Dextetopropileno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. **2.-** Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dextetopropileno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. **3.-** Sánchez-Carpeta J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dextetopropileno intravenoso frente a metazolam seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow. The Pain Society; 2003:26-29. **4.-** Durán E, Benito C. Dextetopropileno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocholchósido

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

**Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocholchósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosacrotritis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cruralgias, mialgias, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al tiocholchósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocholchósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocholchósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocholchósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocholchósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no debe usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocholchósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocholchósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis alérgica; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolismo más importante es anérgico, se ha encontrado que el tiocholchósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocholchósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocholchósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocholchósido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad anérgica de su metabolismo. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítese. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cólicas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén en razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocholchósido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

## Referencias:

1. Umarik AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Tiocholchósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;(3):364-371. 2. Tuzun F, Unalan H, Öner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of tiocholchósido in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP. Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of acefenolone + paracetamol + tiocholchósido (acena-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketenci A, Özcan E, Karanmülser S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocholchósido and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202CX148



# Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

## ITALDERMOL® G

Triticum vulgare y Gentamicina  
**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Cada 100 g de crema contienen:  
Extracto acuoso de Triticum vulgare ..... 15 g  
Sulfato de Gentamicina equivalente a ..... 100 mg  
de Gentamicina

Excipiente, cbp ..... 100 g

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

**PRECAUCIONES GENERALES** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante 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, TERATOGÉNESIS 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. 30218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Cuauhtémoc, 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 Ter* 1988;Vol.LXVIII(11).

Aviso de Publicidad No. 173300202C0779

sanfer®

sanfer®

1932 85 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
Italmex  
P H A R M A

# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenidol



**VONTROL®** Difenido Inyectable. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sobrepasando 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 GÉNERO:** 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20 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 venoclasis 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 perivenosa. **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 PEDIÁTRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

La tabla siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable. Intramuscular. Inyección profunda
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

**VONTROL®** Difenido Tablets. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .... 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp .... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sobrepasando 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 GÉNERO:** 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIÁTRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucaipan de Juárez, México.

#### REFERENCIAS:

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

Núm de entrada 133300202C0772

#### NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina

(80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 - 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica. **CONTRAINDICACIONES.** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepressivos (Inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y Metrodinazol. **PRECAUCIONES GENERALES.** Ninguna. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** No se use durante el embarazo y lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha observado un posible efecto laxante y otras afecciones gastrointestinales como distensión abdominal, náusea. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.** La administración concomitante de silibina y metronidazol acelera significativamente la depuración de metronidazol al inducir la p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Ninguna reportada a la fecha. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Vía de administración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs dependiendo de la severidad del caso. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.** No hay información con respecto a sobredosificación en seres humanos. **PRESENTACIÓN.** Caja con 14, 28 o 42 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN.** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Hecho en México por: Gelpharma, S.A. de C.V. Av. Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicionado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. REGISTRO Reg. No. 026P2015 SSA IV IPP No. 153300T060034 ® Marca Registrada Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, et al. Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 4 (Suppl 1): S1-S7

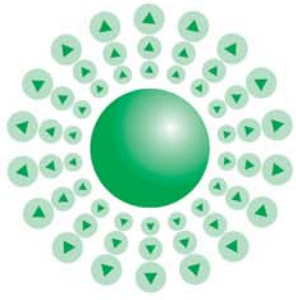
2. IPPA.

3. Kidd P, Head K. A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Siliphos®). *Alternative Medicine Review* 2005; 10 (3): 193-203.



sanfer®

NUEVO



# neocholal-s<sup>®</sup>

*Silybum marianum*

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

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



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



Cápsulas de gelatina blanda

1932 **85** 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
**Italmex**  
P H A R M A



SIEGFRIED  
RHEIN



Reg. No. 013M2002 SSA IV VALSARTAN



Reg. No. 355M98 SSA IV VALSARTAN + HCTZ

# POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA<sup>1</sup>

Co-Diovan®

DIOVAN®

## PRESENTACIONES

- 80/12.5 mg con 14 y 30 tab.
- 160/12.5 mg con 14 y 30 comp.
- 160/25 mg con 14 y 30 comp.
- 320/12.5 mg con 30 comp.
- 320/25 mg con 30 comp.



## PRESENTACIONES

- 80 mg / 14 y 30 comp.
- 160 mg / 14 y 30 comp.
- 320 mg / 14 comp.

No. de Aviso SSA: 163300202C1175

NP4: MX1602497779

Referencias: 1. Prat M.H., Antihypertensive effects of Valsartan. Results of a national multicentric study. Revista médica de Chile v.128, n.5, Santiago mayo 2000. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-9887200000500004>  
\*Para mayor información, consultar la IPP del Producto

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD



*neocholal-s*<sup>®</sup>

*Silybum marianum*

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex  
P H A R M A