



EDITORIAL

- 559 **El estado de Medicina Interna de México**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 563 **Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías**
Adriana García-Arroyo, Margarita Rosas-Dossetti, Adrián Santoyo-Sánchez, Mario Salcedo-Roldán, Christian Omar Ramos-Peñañel
- 572 **Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis**
Maritza Tinoco-Sánchez, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 580 **Conocimiento del uso correcto del condón masculino en alumnos de preparatoria de una población indígena del estado de Michoacán**
María Teresa Villa-Paleo, Jaime Carranza-Madrigal
- 605 **Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos**
Alma Mariana Jaimes-Vélez, Emmanuel Solís-Ayala
- 612 **Prevalencia de *Malassezia spp* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico**
Yesenia Bello-Hernández, Luis García-Valdés, Samantha Cruz, Diego Pérez, Diana Vega, Edoardo Torres, Ramón Fernández, Roberto Arenas

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 618 **Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Hazel Rachelle Bracho-Olvera
- 634 **Fiebres recurrentes**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, José Halabe-Cherem
- 648 **Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico**
Benjamín Valente-Acosta, Jesús García-Acosta
- 655 **Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda**
Daniel Alexander Jaramillo-Calle, Andrés Zapata-Cárdenas

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 668 **La mentira, una reivindicación moral. De cómo la mentira es útil en un paciente en etapa terminal**
Jesús Duarte-Mote, Graciela Sánchez-Rojas

CASOS CLÍNICOS

- 675 **Los predictores en el retiro de la ventilación mecánica ¿resultan suficientes para el paciente neurocrítico?**
Eusebio Pin-Gutiérrez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Ricardo Flores-Hernández, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Jorge Samuel Cortés-Román, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Valladares, Verónica Calyeca-Sánchez
- 682 **Nefropatía por mieloma múltiple**
Federico Solís-De la Rosa, Ricardo Palma-Carbajal, Diego Sarre-Álvarez, Jorge Félix-Bulman, José Eduardo Folch-Padilla, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 690 **Miocarditis aguda por citomegalovirus**
Luis Enrique Estrada-Martínez, Nicolás Reyes-Reyes, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 696 **Inmunosenescencia**
Miriam Barrera-Salas, Alba Edna Morales-Hernández, Jessica Joana Hernández-Osorio, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, María Antonieta Ramírez-Crescencio
- 705 **Cáncer papilar en bocio multinodular gigante**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez-Arriola

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 708 **Homo Deus. Breve historia del mañana**
Alberto Lifshitz
- 709 **Nuestra medicina está enferma. Diagnóstico y propuestas para pasar al área de terapia intensiva**
Manuel Ramiro H
- 709 **Una librería en Berlín**
Manuel Ramiro H

EXFORGE
besicato de amlodipino / valsartán

EXFORGE HCT
besicato de amlodipino / valsartán / hidroclorotiazida



DESCENSO QUE LLEVA AL CONTROL

Presentaciones

5 mg/160 mg con 14 y 28 comp.
10 mg/160 mg con 14 y 28 comp.
5 mg/320 mg con 14 y 28 comp.
10 mg/320 mg con 14 y 28 comp.

EXFORGE
besicato de amlodipino / valsartán



Presentaciones

5 mg / 160 mg / 12.5 mg con 14 y 28 comp.
10 mg / 320 mg / 25 mg con 28 comp.

EXFORGE HCT
besicato de amlodipino / valsartán / hidroclorotiazida



Para mayor información consulte la información para prescribir del producto
MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

NP4: MX1705648248
No. Aviso SSA: 173300202C3904



Dorixina-TMR[®] TU MEJOR RESPUESTA ANTE EL DOLOR

Clonixinato de lisina, Tramadol

- **Combinación sinérgica** que permite el control del dolor de cualquier origen **minimizando los efectos adversos.**^{1,2}
- La sinergia de sus sales **mejora el efecto analgésico** de sus componentes.¹



- **Rápido inicio de acción** a partir de los primeros **8 minutos** de su administración.²
- **Reducción** del estreñimiento, mareo y somnolencia al disminuir la cantidad de opioide.^{1,2}
- Puede manejarse en **perioperatorio** ya que **no interfiere** con los factores de **coagulación.**^{1,2}

Tomar 1 tableta cada 8 horas



Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

cicatrizante y regenerador

Líder en el mercado

En heridas infectadas que requieran reepitelización
- Rápida y completa formación de tejido de granulación ⁽¹⁾

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.

NUEVO



neocholal-s[®]

Silybum marianum

Silibina con nanotecnología fitosomal¹

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



El hepatoprotector con doble mecanismo de acción y alta biodisponibilidad³



Cápsulas de gelatina blanda

1912 **85** 2017
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA
Italmex
P H A R M A



Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A

neocholal-s

Silybum marianum

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex
P H A R M A



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 559 **El estado de Medicina Interna de México**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A

EDITORIAL

- 559 **The state of Medicina Interna de México**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz A

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 563 **Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías**
Adriana García-Arroyo, Margarita Rosas-Dossetti, Adrián Santoyo-Sánchez, Mario Salcedo-Roldán, Christian Omar Ramos-Peñañiel
- 572 **Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis**
Maritza Tinoco-Sánchez, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 580 **Conocimiento del uso correcto del condón masculino en alumnos de preparatoria de una población indígena del estado de Michoacán**
María Teresa Villa-Paleo, Jaime Carranza-Madrigal
- 605 **Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos**
Alma Mariana Jaimes-Vélez, Emmanuel Solís-Ayala
- 612 **Prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico**
Yesenia Bello-Hernández, Luis García-Valdés, Samantha Cruz, Diego Pérez, Diana Vega, Edoardo Torres, Ramón Fernández, Roberto Arenas

ORIGINAL ARTICLES

- 563 **Lactic dehydrogenase as a prognostic factor in pneumonias**
Adriana García-Arroyo, Margarita Rosas-Dossetti, Adrián Santoyo-Sánchez, Mario Salcedo-Roldán, Christian Omar Ramos-Peñañiel
- 572 **Usefulness of eosinopenias as prognostic marker of severity in sepsis**
Maritza Tinoco-Sánchez, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 580 **Knowledge of the correct use of the male condom in high-school students of an indigenous population of the state of Michoacan**
María Teresa Villa-Paleo, Jaime Carranza-Madrigal
- 605 **Previous administration of antibiotic as factor related to urinary infection due to *E. coli* producers of ESBL of community origin in diabetic patients**
Alma Mariana Jaimes-Vélez, Emmanuel Solís-Ayala
- 612 **Prevalence of *Malassezia* spp in type 2 diabetes mellitus according to glycemic control**
Yesenia Bello-Hernández, Luis García-Valdés, Samantha Cruz, Diego Pérez, Diana Vega, Edoardo Torres, Ramón Fernández, Roberto Arenas

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 618 **Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Hazel Rachelle Bracho-Olvera
- 634 **Fiebres recurrentes**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, José Halabe-Cherem
- 648 **Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico**
Benjamín Valente-Acosta, Jesús García-Acosta
- 655 **Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda**
Daniel Alexander Jaramillo-Calle, Andrés Zapata-Cárdenas

REVIEW ARTICLES

- 618 **Sleep disorders in the critically ill patient. An event of great impact and little taken into account**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Hazel Rachelle Bracho-Olvera
- 635 **Recurrent fevers**
Jorge Carlos Salado-Burbano, Ruth Eskenazi-Betech, José Halabe-Cherem
- 648 **Yellow fever: A concise review given the current epidemiological scenario**
Benjamín Valente-Acosta, Jesús García-Acosta
- 655 **Advances in diagnosis and treatment of acute intermittent porphyria**
Daniel Alexander Jaramillo-Calle, Andrés Zapata-Cárdenas

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 668 **La mentira, una reivindicación moral. De cómo la mentira es útil en un paciente en etapa terminal**
Jesús Duarte-Mote, Graciela Sánchez-Rojas

OPINION ARTICLE

- 668 **The lie, a moral claim. How lying is useful in a terminally ill patient**
Jesús Duarte-Mote, Graciela Sánchez-Rojas



CASOS CLÍNICOS

- 675 Los predictores en el retiro de la ventilación mecánica ¿resultan suficientes para el paciente neurocrítico?**
Eusebio Pin-Gutiérrez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Ricardo Flores-Hernández, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Jorge Samuel Cortés-Román, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Valladares, Verónica Calyeca-Sánchez
- 682 Nefropatía por mieloma múltiple**
Federico Solís-De la Rosa, Ricardo Palma-Carbajal, Diego Sarre-Álvarez, Jorge Félix-Bulman, José Eduardo Folch-Padilla, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 690 Miocarditis aguda por citomegalovirus**
Luis Enrique Estrada-Martínez, Nicolás Reyes-Reyes, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 696 Inmunosenescencia**
Miriam Barrera-Salas, Alba Edna Morales-Hernández, Jessica Joana Hernández-Osorio, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, María Antonieta Ramírez-Crescencio
- 705 Cáncer papilar en bocio multinodular gigante**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez-Arriola

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 708 Homo Deus. Breve historia del mañana**
Alberto Lifshitz
- 709 Nuestra medicina está enferma. Diagnóstico y propuestas para pasar al área de terapia intensiva**
Manuel Ramiro H
- 709 Una librería en Berlín**
Manuel Ramiro H

CLINICAL CASES

- 675 Predictors in the retirement of mechanical ventilation: are they enough to neurocritical patient?**
Eusebio Pin-Gutiérrez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Ricardo Flores-Hernández, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Karla Gabriela Peniche, Susana Patricia Díaz-Gutiérrez, Jorge Samuel Cortés-Román, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, Edgar Castañeda-Valladares, Verónica Calyeca-Sánchez
- 682 Nephropathy due to multiple myeloma**
Federico Solís-De la Rosa, Ricardo Palma-Carbajal, Diego Sarre-Álvarez, Jorge Félix-Bulman, José Eduardo Folch-Padilla, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 690 Myocarditis due to cytomegalovirus**
Luis Enrique Estrada-Martínez, Nicolás Reyes-Reyes, Francisco Javier Chapuli-Azcatl
- 696 Immunosenescence**
Miriam Barrera-Salas, Alba Edna Morales-Hernández, Jessica Joana Hernández-Osorio, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, María Antonieta Ramírez-Crescencio
- 705 Papillary cancer in giant multinodular goiter**
Miguel Ángel Mendoza Romo-Ramírez, Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez-Arriola

THE INTERNIST'S CORNER

- 708 Homo Deus. Breve historia del mañana**
Alberto Lifshitz
- 709 Nuestra medicina está enferma. Diagnóstico y propuestas para pasar al área de terapia intensiva**
Manuel Ramiro H
- 709 Una librería en Berlín**
Manuel Ramiro H

Thioctacid® 600 HR

Acido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce
significativamente
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función
del nervio periférico

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

5

Volumen 33
septiembre-octubre, 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

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.

Su eficacia sigue intacta...

- ▶ Considerado el tratamiento de primera línea ⁽¹⁾
- ▶ Mantiene a su paciente libre de crisis ⁽²⁾
- ▶ Control antiepiléptico rápido y duradero ⁽³⁾

El estándar
de oro en
epilepsia



1932 **85** 2017

AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA

Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S®
fenitoína sódica



El estado de *Medicina Interna de México*

Med Int Méx. 2017 September;33(5):559-561.

The state of *Medicina Interna de México*.

Manuel Ramiro H¹, J Enrique Cruz A²

En los últimos meses han aparecido diversas y múltiples controversias acerca de la bibliografía científica; se cuestiona cómo debe evaluarse el impacto de las citas obtenidas por un escrito en especial, la dificultad y complejidad de la revisión por pares y la distribución a través de diversas plataformas, incluidas las de acceso abierto.^{1,2}

Las revistas científicas nacen por la necesidad de difundir el conocimiento entre los usuarios de las mismas, ante el avance científico el curso de las revistas se vuelve complejo o muy complejo. Además de la complejidad del conocimiento, la necesidad de difundirlo lo más rápidamente posible y la especialización en diversas áreas, la complejidad en las revistas surge porque los escritos son utilizados para evaluar a la ciencia. Los investigadores y las instituciones en que desarrollan su trabajo son evaluados por los resultados de su trabajo expresados en las publicaciones. Para ello se han desarrollado métricas muy complejas, pero que de manera simplista se resumen en las citas que obtienen los trabajos en escritos relacionados. Cuenta y cuenta mucho el tipo de revista en la que el escrito se publica y las citas que obtiene. La categoría de las revistas está dada porque los escritos ahí publicados en general reciben un mayor número de citas. El factor de impacto de una revista está dado por el número de citas que se reciben entre el número de trabajos publicados, en los dos años anteriores; entre mayor sea el índice de impacto de la revista en que se publica y mayor el número de citas obtenido, mayor el mérito del escrito. El financiamiento de la ciencia y de los investigadores depende principalmente de las publicaciones

¹ Editor de *Medicina Interna de México*.

² Coeditor de *Medicina Interna de México*.

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Ramiro HM, Cruz AJE. El estado de *Medicina Interna de México*. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):559-561.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1624>



y los logros que se obtienen y que son evaluados fundamentalmente a través del factor de impacto, lo que vuelve muy complicado el papel de las publicaciones y de las revistas donde aparecen, por lo que el valor primordial ya no es la difusión del conocimiento entre el mundo científico, sino encontrar la aceptación y el reconocimiento del mundo de la investigación, fundamentalmente para poder continuar su trabajo a través de encontrar financiamiento para ello.

Gozan de factor de impacto las revistas agrupadas por Thompson Reuters, una compleja compañía editorial que tiene muchas otras aristas; recientemente se publicaron los resultados del año 2016,³ que cada año son esperados con gran expectativa. Muchos comentarios pueden hacerse a su alrededor, pero destacan que agrupa a 11,365 revistas en todo el mundo, que durante 2016 sólo 239 revistas ingresaron a este selecto grupo, que 57% incrementaron su factor de impacto, que 4% lo disminuyeron. En este grupo sólo están incluidas seis revistas mexicanas del área de la medicina, forman parte de este selecto grupo varias otras revistas publicadas en México, pero de otras áreas del conocimiento y de su investigación. Un índice alternativo al factor de impacto de Thompson Reuters es el SJR que realiza Scimago Scopus, otra compleja compañía editorial que hace también un complicado análisis bibliométrico, pero en un mayor número de revistas de más países, aquí se incluyen 28 revistas mexicanas del área de la medicina.⁴ Como simple comparación referiremos que España tiene 141 revistas en este registro, Francia 167, Brasil 88, Alemania 464, Reino Unido 1268, Estados Unidos 1830, llama la atención el número de revistas publicadas en Holanda, 522, aunque cuando uno lo analiza con cierto detenimiento observa que muchas publicaciones son realmente de otros países.⁵

Los resultados del SJR para *Medicina Interna de México* son alentadores, aunque no enteramen-

te satisfactorios,⁴ para 2016 obtuvo un SJR de 0.149, en 2015 había tenido 0.116 y en 2014 0.111; pasó nuevamente al tercer cuartil (Q3) de todas las publicaciones que reúne Scimago Scopus, los dos años anteriores había estado clasificada en el cuarto cuartil (Q4). Ocupa el 11° lugar entre las 28 revistas mexicanas del área de la medicina.

Uno de los graves problemas por los que pasan casi todas las publicaciones en el mundo es el de su financiamiento, la participación de los grandes grupos editoriales ha venido a elevar los costos de publicación, en aras de pertenecer a estos grupos y tener la posibilidad de mayor difusión y mejor impacto, lo que sólo en algunas ocasiones se obtiene, ha conseguido que los gastos de edición se eleven. El ingreso a los sistemas de acceso abierto se han convertido en un mérito editorial; sin embargo, algunas compañías han tenido que subsanar los gastos incluyendo un costo para la publicación, lo que hace que los autores carguen con gastos que no siempre están incluidos en los costos de la investigación y que no todas, o ninguna, institución cubre. Algunos otros problemas acarrea el mundo editorial de la ciencia, la existencia de revisores que hagan una revisión por pares, justa, honesta y desinteresada. Vuela la pregunta si es correcto medir los índices de impacto a través de sólo la citación y si ésta debe hacerse sólo de los dos años anteriores. Lo mismo debe hacerse con la importancia del acceso abierto y el financiamiento de las revistas. La participación de la industria editorial que si bien ha permitido un incremento notable en la difusión de las revistas y de sus contenidos, ha incrementado sus costos.

Un problema pendiente por resolver es el papel que tienen las publicaciones que conservan la vocación original, difundir el conocimiento entre los posibles usuarios del mismo y aplicarlo en el manejo de los problemas cotidianos a los que se enfrenta. Este tipo de revistas no se encuentran en



posibilidades de ser evaluadas por los sistemas actuales. Sus usuarios y lectores no son muy publicadores, por lo que las posibilidades de que las revistas sean citadas no son muy altas. Una revista que conserva esta vocación, la de ser un mecanismo de actualización para los médicos, es la *Presse Medicale*, que después de ser una revista de gran prestigio, ahora tiene un impacto bajo.

En *Medicina Interna de México* haremos el esfuerzo por conservar la vocación inicial y aumentar las citas que obtienen sus artículos. Para ello incrementamos los cuidados de edición, incluido el cuidado en el manejo de nuestro sistema OJS; buscaremos mejorar la comunicación con nuestros revisores, el grupo con el que contamos hace una labor meticulosa y desinteresada; continuaremos en el esfuerzo para ingresar al sistema Scielo y a los medios de

acceso abierto y buscaremos obtener el registro DOI para los escritos de los autores que confían en nosotros. El financiamiento es un problema constante, pero se ha ido resolviendo paso a paso y hace muchos años (desde 1997 que se autofinancia) no significa una carga para el Colegio de Medicina Interna de México.

REFERENCIAS

1. <http://blog.scielo.org/es/tag/evaluacion-de-la-ciencia/#.WXAPthB5N8E>
2. http://www.ugr.es/~rruizb/cognosfera/sala_de_estudio/ciencimetrica_redes_conocimiento/evaluacion_de_la_ciencia.htm.
3. <http://scientific.thomsonreuters.com/imgblast/JCRFull-Covlist-2016.pdf>
4. <http://www.scimagojr.com/journalrank.php?country=MX&area=2700>
5. Ramiro M, Cruz JE. La evaluación de la ciencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(5):544-546.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado e intenso en: ¹

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

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



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

Solución Inyectable Reg. No.: S51M0004 SSA/IV Tabletas Reg. No.: S06M0002 SSA/IV

RÁPIDO
inicio de acción



Num. de Entrada: 153300020C1711

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO





Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías

García-Arroyo A¹, Rosas-Dossetti M², Santoyo-Sánchez A³, Salcedo-Roldán M¹, Ramos-Peñañiel CO^{1,3}

Resumen

ANTECEDENTES: la pandemia de influenza en 2009 renovó el interés por identificar oportunamente casos sospechosos de influenza mediante estudios de laboratorio rutinarios, uno de los más estudiados es la deshidrogenasa láctica (DHL).

OBJETIVO: determinar si los pacientes con neumonía por influenza A (H1N1) tienen alteraciones particulares en estudios rutinarios de laboratorio, particularmente en concentraciones de DHL y analizar la implicación pronóstica.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de casos y controles de pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por influenza A (H1N1) [caso], y pacientes con neumonía bacteriana (control) atendidos de diciembre de 2013 a julio de 2014.

RESULTADOS: se analizaron 31 casos, 45% (n = 14) tenían diagnóstico de neumonía por el virus de la influenza A (H1N1), el 55% restante (n = 17) se consideró de causa bacteriana. La media de edad fue de 38 años (límites: 16-62). Las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico fueron, en promedio, de 578.77 UI/L (límites: 191-1096), fue mayor en el grupo con neumonía por influenza A (H1N1) [573 vs 624.7 UI/L, p = 0.366]. En el análisis global las concentraciones de DHL > 350 UI/L al diagnóstico y fin del tratamiento repercutieron fuertemente de manera negativa en la mortalidad (OR: 84.0, IC95%: 4.4754-1576.6044 y OR: 154.0, 8.6261-2749.3255). La supervivencia general fue de 18 días, menor en el grupo de A (H1N1) [4 vs 25 días, p = 0.016].

CONCLUSIONES: las concentraciones de DHL > 350 UI/L pueden considerarse un biomarcador de gravedad y repercuten negativamente en la supervivencia de pacientes con neumonía, sin poder discriminar al posible agente etiológico.

PALABRAS CLAVE: L-lactato deshidrogenasa, análisis de supervivencia, subtipo H1N1 del virus de la influenza A, neumonía bacteriana, neumonía, pronóstico.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Departamento de Epidemiología. Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Estado de México.

³ Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 15 de diciembre 2016

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arroyo A, Rosas-Dossetti M, Santoyo-Sánchez A, Salcedo-Roldán M, Ramos-Peñañiel CO. Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):563-571. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1042>

Med Int Méx. 2017 September;33(5):563-571.

Lactic dehydrogenase as a prognostic factor in pneumonias.

García-Arroyo A¹, Rosas-Dossetti M², Santoyo-Sánchez A³, Salcedo-Roldán M¹, Ramos-Peñañiel CO^{1,3}

Abstract

BACKGROUND: The 2009 influenza pandemic renewed interest in timely identification of suspected influenza cases through routine laboratory studies, the most studied is lactic dehydrogenase (DHL).

OBJECTIVE: To determine if patients with influenza A (H1N1) pneumonia present particular alterations inside routine laboratory studies, particularly in DHL levels and analyze the prognostic implication.

MATERIAL AND METHOD: A case-control study of patients with confirmed diagnosis of influenza A (H1N1) pneumonia (case), and patients with bacterial pneumonia (control) treated from December 2013 to July 2014.

RESULTS: Thirty-one cases were analyzed, 45% (n = 14) had a diagnosis of influenza A (H1N1) pneumonia, the remaining 55% (n = 17) was considered of bacterial etiology. The mean age was 38 (16-62) years old. The DHL level at diagnosis time was on average 578.77 IU/L (191-1096), higher in the group with influenza A (H1N1) pneumonia (573 IU/L vs 624.7 IU/L, p = 0.366). In the overall analysis, the levels of DHL > 350 IU/L at diagnosis time and at the end of treatment had a negative impact on mortality (OR: 84.0, 95%CI: 4.4754-1576.6044, and OR: 154.0, 8.6261-2749.3255). Overall survival was 18 days, lower in the A (H1N1) group (4 vs 25 days, p = 0.016).

CONCLUSIONS: DHL > 350 IU/L can be considered a severity biomarker, also has a negative impact on the survival of patients with pneumonia without being able to discriminate the possible etiological agent.

KEYWORDS: L-lactate dehydrogenase; survival analysis; influenza A virus; H1N1 subtype; pneumonia; bacterial; pneumonia; prognosis

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Departamento de Epidemiología. Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Estado de México.

³ Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemiaCHOP@hotmail.com

ANTECEDENTES

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada

de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación NADH a NAD+. En términos estructurales, se trata de un tetrámero compuesto por la combinación de dos subunidades activas (H y M), existiendo así cinco isoformas:



DHL₁ (HHHH), DHL₂ (HHHM) hasta DHL₅ (MMMM).^{1,2} Está presente en el citosol de prácticamente todas las células humanas, por lo que todos los tejidos muestran cantidades similares de DHL, aunque es importante notar que varía el porcentaje presente de cada isoforma, DHL₁ y DHL₂ se expresan primordialmente en el miocardio y los eritrocitos, mientras que en el hígado y el músculo se expresan DHL₄ y DHL₅, esta última también es la que predomina en células neoplásicas.²⁻⁴

La determinación sérica de DHL se usa para valorar daño tisular en pruebas de funcionamiento hepático, casos de pancreatitis y estudio de síndrome coronario agudo, por citar los ejemplos más comunes. Casi todos los laboratorios usan métodos colorimétricos (transformación de lactato a piruvato) para cuantificar la cantidad de DHL presente en la muestra, un reducido grupo de laboratorios usa técnica inversa (piruvato a lactato); la realización de electroforesis, única técnica para identificar con precisión la cantidad presente de cada isoforma de DHL, no se realiza de manera rutinaria y se reserva para estudios de investigación muy específicos.^{5,6}

Debido a la gran correlación entre las concentraciones de DHL y el nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares, justo como sucede en las infecciones virales, en 1961 se planteó su utilidad para evaluar la tasa de éxito en la infección de huevos de gallina inoculados con virus de influenza.⁷ Prahoveanu y colaboradores experimentaron con modelos de infección en huevos, mismos a los que suplementaron ATP, y observaron que exhibían mayor incremento de DHL, específicamente de DHL₄ y DHL₅ a las pocas horas de iniciada la infección, con lo que concluyeron que DHL es, además, un indicador de las partículas energéticas en las células, mismas que se elevan durante infecciones virales a fin de cubrir la demanda para realizar la síntesis de las nuevas copias virales.⁸ En líneas celulares

humanas y con diferentes agentes virales se han hecho observaciones similares;⁹ sin embargo, se abandonó esta línea de investigación por un largo periodo hasta que se retomó y trasladó a la utilidad clínica, al identificarse las concentraciones séricas de DHL como predictor de mortalidad, especialmente en pacientes con infección por VIH/SIDA infectados por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁰ Estas observaciones fueron validadas como predictor de severidad y en algunas series llegaron a utilizarse como herramienta diagnóstica.^{11,12}

Asimismo, posterior a la pandemia de influenza ocurrida en 2009 existió un cambio drástico en las políticas de salud de los diferentes países afectados. En México, durante el periodo de abril de 2009 a febrero de 2010 se registraron 754 muertes asociadas con la neumonía A (H1N1) [5.53 casos por 100,000 habitantes], pero posiblemente la mortalidad fue muchísimo mayor que la reportada oficialmente.¹³ A la par de esto, hasta agosto de 2010 se habían registrado en el mundo 18,500 muertes asociadas con el virus, pero al combinar las complicaciones respiratorias y cardiovasculares la mortalidad se incrementó 15 veces.¹⁴ Este evento catastrófico sirvió para renovar el interés por identificar oportunamente los casos que requerían atención médica más acuciosa, de preferencia haciendo uso únicamente de los estudios que se realizan de manera rutinaria en el estudio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

El objetivo de esta investigación es determinar si los casos de neumonía debida a influenza A (H1N1) muestran alteraciones particulares en los estudios de laboratorio rutinarios, sobre todo en las concentraciones de DHL, y analizar la implicación pronóstica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado

de neumonía por influenza A (H1N1) [caso], y pacientes con neumonía bacteriana (control) atendidos en el Hospital General de Cuautitlán del Instituto de Salud del Estado de México de diciembre de 2013 a julio de 2014. Todos los casos de neumonía por influenza A (H1N1) recibieron tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa al momento de su ingreso.

Clasificación de la severidad

Para la identificación de la severidad se utilizó el índice PSI (*Pneumonia Severity Index*)¹⁵ estratificando a todos los pacientes en cuatro grupos diferentes: 1) edad menor o igual a 50 años, sin comorbilidades, alteraciones a la exploración física o de laboratorio; 2) puntaje PSI entre 51 y 70 puntos; 3) puntaje PSI entre 71 y 90; 4) puntaje PSI igual o mayor a 91, es decir, todos los pacientes que requerían ingreso hospitalario para su atención.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa *IBM SPSS Statistics* para Windows versión 23 (Armonk, Nueva York, Estados Unidos) para ejecutar todos los análisis estadísticos. Las variables cuantitativas continuas se resumieron mediante medias y se compararon entre grupos mediante la prueba t de Student. El contraste de hipótesis se realizó mediante la prueba de χ^2 . Además, se obtuvieron las razones de momios para los principales factores de riesgo asociados. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, se consideraron significativas las diferencias que mediante la prueba log-Rank obtuvieran un valor de $p < 0.05$ a un intervalo de confianza de 95.

RESULTADOS

De los 73 casos estudiados, 31 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad de toda la cohorte fue de 38 años (in-

tervalo: 16-62 años), con predominio del género masculino (61%, $n = 19$). De los 31 casos, 45% ($n = 14$) tenía diagnóstico de neumonía por influenza A (H1N1), el 55% restante ($n = 17$) se consideró con un proceso infeccioso de tipo bacteriano. Las características generales de la población, al igual que el tratamiento de soporte recibido, se describen en el **Cuadro 1**.

Diferencia de medias entre los estudios paraclínicos al momento del diagnóstico

Las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico fueron, en promedio, de 578.77 UI/L (límites: 191-1096 UI/L), esta media aparentemente fue menor en el grupo con neumonía ocasionada por otros agentes diferentes a influenza A (H1N1) [573 vs 624.7 UI/L, $p = 0.366$]. En el resto de los estudios de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación y gasometría arterial) no se logró establecer diferencias de medias de los valores al momento del diagnóstico entre los dos grupos ($p > 0.05$). Los resultados de estas comparaciones se detallan en el **Cuadro 2**.

Asociación entre las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y mortalidad

La mayor parte de las defunciones se registraron en pacientes con concentraciones séricas mayores de 350 U/L [91% en neumonías bacterianas y 100% en neumonía por influenza A (H1N1)], por lo que esta cifra se fijó como punto de corte para la prueba de contraste de hipótesis respecto a mortalidad temprana, y resultó significativa la asociación al considerarse la totalidad de casos ($p = 0.050$, IC95%), aunque al subanalizarse por pacientes portadores de influenza A (H1N1) y neumonía bacteriana no se apreciaron diferencias ($p = 0.330$ y $p = 0.099$, IC95%).

Se analizó si existía diferencia de medias entre las concentraciones de DHL al momento del



Cuadro 1. Características generales de la cohorte retrospectiva compuesta por pacientes con diagnóstico de neumonía viral (caso) y bacteriana (control)

Característica	Neumonía A (H1N1) n = 14	Neumonía bacteriana n = 17	Total n = 31
Género			
Masculino [n (%)]	11 (79)	8 (47)	19 (61)
Femenino [n (%)]	3 (21)	9 (53)	12 (39)
Edad [años (límites)]	36.7 (16-62)	39.5 (16-58)	38 (16-62)
IMC [kg/m ² (límites)]	27.37 (17.35-41.32)	26.01 (20.13-33.3)	26.62 (17.3-41.3)
Factores asociados [n (% del total)]			
Hipertensión	1 (3)	3 (9)	4 (12)
Diabetes	1 (3)	0	1 (3)
Infección por VIH	0	1 (3)	1 (3)
Tabaquismo	7 (23)	7 (23)	14 (45)
Alcoholismo	4 (13)	3 (9)	7 (23)
Exposición a biomasa	0	1 (3)	1 (3)
Fiebre	10 (32)	12 (39)	22 (71)
Artralgias	8 (26)	5 (16)	13 (42)
Tos	12 (39)	15 (48)	27 (87)
Disnea	9 (29)	6 (19)	15 (48)
Terapia de apoyo [n (% del total)]			
Apoyo ventilatorio	1 (3)	7 (23)	8 (26)
Administración de aminos vasopresoras	1 (3)	1 (3)	2 (6.5)

diagnóstico y la determinación final en ambos grupos, sin apreciarse una diferencia significativa: no influenza A (H1N1): $p = 0.366$, influenza A (H1N1): $p = 0.443$.

Modelo de riesgo

Se calculó la razón de momios sobre el riesgo de muerte respecto a las variables analizadas de los pacientes. El índice de severidad, la administración de aminos vasopresoras o la ventilación mecánica fueron factores predictores de mortalidad, así como la elevación de DHL por encima de 350 UI/L al diagnóstico y durante el seguimiento (**Cuadro 3**).

Supervivencia

La media de supervivencia general fue de 18 días, notablemente menor en las neumonías que no eran debidas al virus de la influenza A (H1N1) con apenas 4 días contra los 25 días obtenidos en promedio para influenza A (H1N1) [$p = 0.016$]. **Figura 1**

Al estimarse la supervivencia acorde con el puntaje obtenido con el PSI, aunque no hubo diferencias significativas ($p = 0.347$), evidentemente los pacientes con PSI elevado (91-130 puntos) tuvieron media de supervivencia menor (4 días); sin embargo, los casos con PSI no ele-

Cuadro 2. Análisis comparativo del perfil bioquímico-hematológico entre pacientes con neumonía por influenza A (H1N1) y otro tipo de neumonía

Parámetro	Media general (%)	Neumonía A (H1N1), media (límites)	Neumonía bacteriana, media (límites)	Valor de p
Perfil bioquímico				
DHL (UI/L)	578.7 (191-1096)	624.7 (91-1027)	575.3 (191-1096)	0.366
Glucosa (mg/dL)	151 (74-378)	154.1 (78-378)	157.2 (74-269)	0.969
BUN (mg/dL)	18 (6-51)	20.8 (8-33)	16.9 (6-51)	0.299
Urea (mg/dL)	38.7 (10-109)	42.2 (10-73)	36.5 (13-109)	0.453
Creatinina (mg/dL)	1.1 (0.4-4.1)	1.1 (0.8-1.7)	1.1 (0.4-4.1)	0.809
Albumina (g/dL)	2.6 (1.2-4.9)	2.7 (1.5-4.9)	2.4 (1.2-3.1)	0.642
Sodio (mEq/L)	136.8 (126-143)	136.7 (127-142)	137.3 (126-143)	0.926
Potasio (mEq/L)	4.1 (3.1-5.4)	4 (3.8-4.3)	4 (3.1-5.4)	0.828
Cloro (mEq/L)	100 (89-108)	100 (89-106)	100 (89-108)	0.952
Calcio (mEq/L)	8 (7-10)	8.2 (8-10)	7.9 (7-9)	0.229
Fósforo (mEq/L)	3.1 (1.8-4.9)	3.3 (2.1-4.9)	2.9 (1.8-4)	0.096
Magnesio (mEq/L)	1.9 (1.3-2.6)	1.9 (1.3-2.5)	1.9 (1.3-2.6)	0.859
Perfil hematológico				
Leucocitos (x10 ³ /μL)	7085.7 (3900-11900)	7340 (2300-28200)	7311.1 (3700-12500)	0.881
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	8061.2 (2300-28200)	3970.9 (1573-9064)	6158.6 (2999-12112)	0.468
Linfocitos (x10 ³ /μL)	6071 (1573-25658)	743.1 (406-1692)	857.2 (259-1680)	0.601
Monocitos (x10 ³ /μL)	358.6 (0-1692)	358.3 (58-1692)	341.7 (0-792)	0.692
Eosinófilos (x10 ³ /μL)	51.2 (0-375)	32.8 (0-282)	75 (0-375)	0.789
Basófilos (x10 ³ /μL)	45.8 (0-375)	25.6 (0-47.3)	70.4 (2.2-375)	0.239
Hemoglobina (g/dL)	14.3 (7.8-18.5)	15.8 (13.8-18.5)	14.5 (12.8-17.1)	0.006
Hematócrito (%)	42.9 (23.2-54.8)	47.3 (41.8-54.8)	42.5 (34.1-50.7)	0.004
VCM (fL)	90.2 (78.2-104)	91 (78.2-104)	90.7 (79.6-96)	0.927
HCM (pg)	30.1(24.9-41.5)	29.6 (24.9-33.8)	31.4 (25.9-41.5)	0.265
CMHC (g/dL)	32.3 (13.8-43.4)	31.8 (13.8-33.8)	34.3 (32.5-43.4)	0.088
Plaquetas (x10 ³ /μL)	224.7 (108-488)	189.7 (108.383)	237.7 (129-488)	0.100
Tiempos de coagulación				
TP (seg)	12.8 (11.2-17.1)	13 (11.2-17.7)	11.6 (12.4-14.4)	0.571
INR	1.1 (1-1.5)	1.1 (1-1.5)	1.1 (1-1.3)	0.392
TPT (seg)	29.1 (21.8-47.2)	30 (22.5-47.2)	28 (21.8-38.8)	0.505
Gasometría arterial				
pH	7.4 (7.2-7.4)	7.4 (7.2-7.4)	7.4 (7.2-7.4)	0.839
pCO ₂ (mmHg)	28.5 (19-41)	28.7 (24-33)	27.8 (19-41)	0.594
pO ₂ (mmHg)	52.6 (32-78)	49 (32-72)	55.6 (36-78)	0.121
HCO ₃ (mmol/L)	17.8 (8.1-23.7)	17.7 (8.1-23.7)	17.8 (13-21.9)	0.915
EB (mEq/L)	-6.1 (-1.6-(-19.3))	-5.9 (-2.4-(-14.1))	-6.3 (-1.6-(-19.3))	0.786
Saturación (%)	85.2 (70-95)	83.7 (73-94)	86.5 (70-95)	0.324

BUN: nitrógeno ureico en sangre; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; HCM: hemoglobina corpuscular media; DHL: deshidrogenasa láctica; INR: *International normalized ratio*; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; VCM: volumen corpuscular medio.

Cuadro 3. Valores globales de la razón de momios de acuerdo con las variables de estudio

Variable	Razón de momios	Intervalos de confianza a 95 %
Neumonía A (H1N1)	0.2182	0.043-1.0054
Género masculino	2.7500	0.6095-12.4071
DHL > 350 UI/L	84.000	4.4754-1576.6044
DHL final > 350 UI/L	154.000	8.6261-2749.3255
Ventilación mecánica	37.4000	1.8957-736.29850
Administración de aminas vasopresoras	6.11111	0.2697-138.4575
Concentración de creatinina > 1.8 mg/dL	0.6667	0.0951-4.6736
Albúmina < 3.5 g/dL	3.2308	0.2973-35.1112
Cuenta de linfocitos < 1 x10 ³ /μL	10.8889	1.1403-103.9812
Saturación < 90%	3.5357	0.7797-16.0327
PSI (ambulatorio versus hospitalización)	0.0714	0.0115-0.4451
PSI en portadores de A (H1N1)	9.0000	0.5217-155.2503

vados no ameritaron ingreso hospitalario, por lo que el seguimiento fue deficiente y muchos casos fueron censurados (**Figura 2**).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Chowell y colaboradores detectaron que cerca de 50% de los casos lograron recibir medicación durante el pico de la pandemia de influenza, reduciendo significativamente el riesgo de muerte (OR = 0.52, IC95%: 0.30-0.90).¹⁶ Los factores identificados para el incremento de la mortalidad fueron la coexistencia de diabetes (OR = 1.6), administración de inmunosupresores (OR = 2.3) o que los síntomas se prolongaran más de dos días (OR = 2.7).¹⁷ Bonmarin y su grupo, en un estudio similar, describieron los principales factores de riesgo identificados en Francia posterior a la pandemias de influenza (H1N1); la edad mayor de 65 años, la severidad clínica y la obesidad fueron los principales factores asociados con la mortalidad.¹⁸

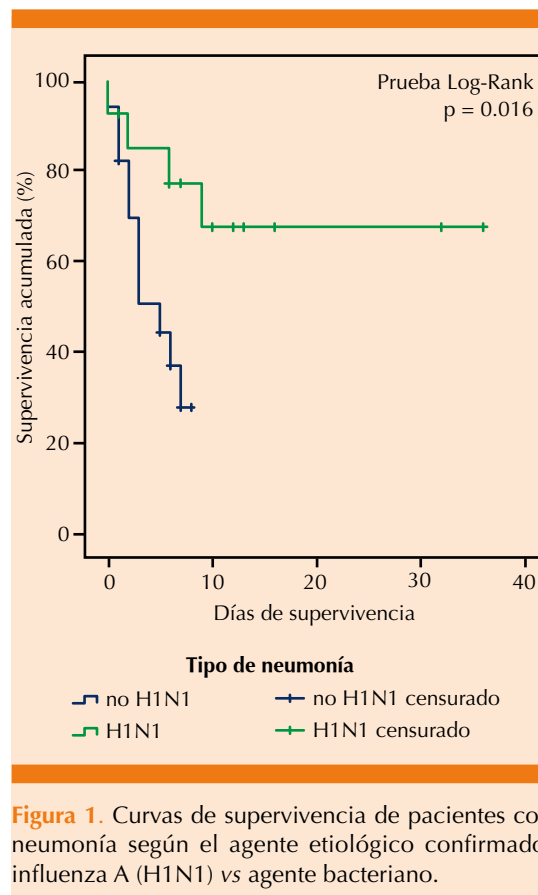


Figura 1. Curvas de supervivencia de pacientes con neumonía según el agente etiológico confirmado: influenza A (H1N1) vs agente bacteriano.

En nuestro estudio la mortalidad asociada con neumonía A (H1N1) fue menor en comparación con la neumonía bacteriana. Una de las posibles causas de esta diferencia es el tipo de tratamiento, acorde con el metanálisis presentado por Muthuri y colaboradores, la administración temprana de los inhibidores de neuroaminidasa repercute positivamente reduciendo la mortalidad y las necesidades de soporte ventilatorio.¹⁹ Otra de las posibilidades para explicar la mayor mortalidad en el grupo de las neumonías bacterianas es la infección concomitante, porque a pesar de que *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal, es posible aislar también *Haemophilus influenzae*, especialmente en casos de neumonía severa.²⁰

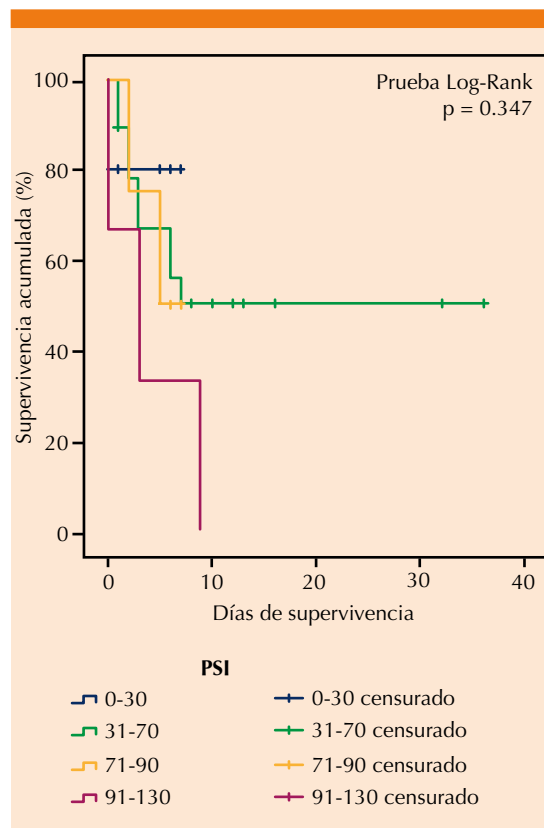


Figura 2. Curvas de supervivencia de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad según el puntaje PSI.

El grupo encabezado por Quist evaluó la utilidad clínica de la determinación de DHL en infecciones respiratorias, como neumonías bacterianas y tuberculosis, identificó que su elevación se relaciona principalmente con neumonías asociadas con *P. jirovecii* (547 ± 157 UI/L) o con tuberculosis diseminada (569 ± 338 UI/L), con diferencia de los casos con tuberculosis pulmonar (258 ± 66 UI/L) o neumonías bacterianas (331 ± 139 UI/L) donde las cifras no fueron tan elevadas.²¹ Hace poco Kawamata y colaboradores identificaron que las concentraciones de ferritina y DHL se asociaron con la severidad de la neumonía y son de utilidad para identificar a los pacientes que requieren el inicio temprano

de corticoesteroides.²² En infecciones virales, Wang y colaboradores describieron el perfil bioquímico y variables clínicas de pacientes hospitalizados con subtipos de influenza A H7N9, H5N1 y H1N1. Las concentraciones de DHL fueron significativamente mayores en las poblaciones con H7N9 y H5N1 ($498 [388-661]$ UI/L y $1025 [334.8-1832.5]$ UI/L) en comparación de los portadores del subtipo H1N1 ($307 [217-491]$ UI/L), aunque incluso 55% de los casos de H1N1 ($1617/2922$ casos) tuvieron cifras fuera del rango habitual.²³

En conclusión, consideramos que la DHL, más que apoyar el diagnóstico, debe considerarse un biomarcador de progresión, pero se necesitan más estudios para identificar apropiadamente su utilidad pronóstica acorde con el tipo de agente infeccioso en las vías respiratorias.

REFERENCIAS

- Rani R, Kumar V. Recent Update on human lactate dehydrogenase enzyme 5 (hLDH5) inhibitors: A promising approach for cancer chemotherapy. *J Med Chem* 2015;59(2):487-96.
- Lu R, Jiang M, Chen Z, Xu X, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in non-Hodgkin lymphoma is associated with the induced hypoxia regulated protein and poor prognosis. *PLoS One* 2013;8(9):e74853.
- Emery AE. The determination of lactate dehydrogenase isoenzymes in normal human muscle and other tissues. *Biochem J* 1967;105(2):599-604.
- Fountain JA, Parks ME, Dickey A, McKee RW. Lactate dehydrogenase isoenzymes in tissues of normal and Ehrlich-Létré ascites tumor-bearing Swiss mice. *Cancer Res* 1970;30(4):998-1002.
- Vanderlinde RE. Measurement of total lactate dehydrogenase activity. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15(1):13-31.
- Buonocore R, Avanzini P, Aloe R, Lippi G. Analytical imprecision of lactate dehydrogenase in primary serum tubes. *Ann Clin Biochem* 2015;53(Pt 3):405-8.
- Kelly R, Greiff D. The level of lactic dehydrogenase activity as an indicator of the growth of influenza virus in the embryonate egg. *J Exp Med* 1961;113:125-9.
- Prahoveanu E, Petrescu A, Moisa I. The effect of ATP on lactic dehydrogenase (LDH) activity and influenza B virus multiplication. *Virologie* 1975;26(1):51-5.
- Mori S, Watanabe W, Shigeta S. A colorimetric LDH assay for the titration of infectivity and the evaluation of anti-viral



- activity against ortho- and paramyxoviruses. *Tohoku J Exp Med* 1995;177(4):315-25.
10. Lipman ML, Goldstein E. Serum lactic dehydrogenase predicts mortality in patients with AIDS and *Pneumocystis pneumonia*. *West J Med* 1988;149(4):486-7.
 11. Grover SA, Coupal L, Suissa S, Szentveri T, et al. The clinical utility of serum lactate dehydrogenase in diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia among hospitalized AIDS patients. *Clin Investig Med* 1992;15(4):309-17.
 12. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997;12(2):70-8.
 13. Perez-Flores E, Izquierdo-Puente JC, Castillo-Perez JJ, Ramírez-Rosales G, et al. Quantifying the mortality caused by the H1N1 influenza virus during the 2009 pandemic in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(6):742-8.
 14. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(9):687-95.
 15. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khurshed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52(1):9-17.
 16. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infect Dis* 2012;12:97.
 17. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, et al. Epidemiological characteristics and underlying risk factors for mortality during the autumn 2009 pandemic wave in Mexico. *PLoS One* 2012;7(7):e41069.
 18. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Mégarbane B, Chappert JL, et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. *Euro Surveill* 2015;20(46).
 19. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1) pdm09-related pneumonia: an IPD meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses* 2015;10(3):192-204.
 20. Kumagai S, Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ito Y, Hashimoto T. Polybacterial aetiology and outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20(1):129-35.
 21. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest* 1995;108(2):415-8.
 22. Kawamata R, Yokoyama K, Sato M, Goto M, et al. Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother* 2015;21(11):783-9.
 23. Wang C, Yu H, Horby PW, Cao B, et al. Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1095-103.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Vontrol[®]

Clorhidrato de Difenidol

Control
terapéutico de
Vértigo de origen vestibular
Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



Seguro y confiable
Vontrol no causa sedación ⁽³⁾



sanfer[®]



Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis

Tinoco-Sánchez M², Suárez-Cuenca JA¹, Rubio-Guerra AF³

Resumen

ANTECEDENTES: la sepsis es la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, es necesario contar con marcadores pronósticos de severidad que sean cada vez más accesibles y útiles para guiar el tratamiento de manera oportuna. Existe evidencia que demuestra la utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad. También se ha demostrado que la eosinopenia podría estar asociada con mayor tasa de mortalidad probablemente como consecuencia del entorno inflamatorio sistémico.

OBJETIVO: evaluar la utilidad del recuento bajo de eosinófilos como marcador pronóstico de severidad de sepsis.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, efectuado en pacientes con diagnóstico de sepsis del Hospital General Xoco. Se determinaron los datos para registro, como edad, sexo, antecedentes de padecimientos crónico-degenerativos, diagnóstico, gravedad clínica del paciente por escala SOFA, y se hizo seguimiento temporal a su ingreso y a las 72 horas; se realizó el recuento de eosinófilos y se obtuvo la media aritmética. Se consideró eosinopenia relativa con valores por debajo de la media de eosinófilos. Posteriormente se realizó una asignación a grupos de acuerdo con la elevación del recuento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento en comparación con su valor inicial.

RESULTADOS: se incluyeron 60 pacientes con estado crítico que requirieron apoyo multiorgánico. La mayoría eran hombres y el promedio de edad fue de 51 años. La mayoría de los pacientes (58%) tenía diabetes mellitus. Al comparar el puntaje SOFA del grupo con eosinopenia vs sin eosinopenia se encontraron diferencias significativas, lo que pareciera indicar que la eosinopenia tiene un efecto clínico directo en el estado del paciente; es decir, el grupo con eosinopenia tuvo mayor hipoperfusión tisular o insuficiencia orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia. Se encontró elevación significativa de eosinófilos a las 72 horas.

CONCLUSIONES: la eosinopenia y aumento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento mostraron relación con la modificación de la severidad de la sepsis. Esto sugiere la utilidad de la eosinopenia como factor de predicción de severidad de la sepsis.

PALABRAS CLAVE: sepsis, factor pronóstico, eosinopenia, escala SOFA.

¹ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Ciudad de México.

² Residente de tercer año de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

Recibido: 31 de diciembre 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dra. Maritza Tinoco Sánchez
mstinoco@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Tinoco-Sánchez M, Suárez-Cuenca JA, Rubio-Guerra AF. Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):572-579.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1555>



Med Int Méx. 2017 September;33(5):572-579.

Usefulness of eosinopenia as prognostic marker of severity in sepsis.

Tinoco-Sánchez M², Suárez-Cuenca JA¹, Rubio-Guerra AF³

Abstract

BACKGROUND: Sepsis is considered the leading cause of morbidity and mortality in critical patients, it is necessary to have prognostic markers of severity that are increasingly accessible and useful to guide treatment in a timely manner. Evidence demonstrates the usefulness of eosinopenia as a prognostic marker of severity. It has also been shown that eosinopenia may be associated with a higher mortality rate, probably due to the systemic inflammatory environment.

OBJECTIVE: To evaluate the utility of low eosinophil counts as a prognostic marker of sepsis severity.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, longitudinal and prospective study was done in patients with diagnosis of sepsis of Xoco General Hospital, Mexico City. Data were recorded for registry such as age, sex, chronic-degenerative history, diagnosis, clinical severity of the patient by SOFA scale, and a temporal follow-up was recorded at admission and at 72 h, eosinophil counts and the arithmetic average were performed. Relative eosinopenia was considered with values below the mean of eosinophils. Subsequently, group allocation was performed according to eosinophil count elevation after 72 hours of treatment compared to baseline.

RESULTS: Sixty patients with critical condition requiring multi-organ support were included. The majority were men and the average age was 51 years. Most patients (58%) had diabetes mellitus. When comparing the SOFA score of the group with eosinopenia vs no eosinopenia, significant differences were found, which seems to indicate that the eosinopenia factor has a direct clinical impact on the patient's condition, that is, the group with eosinopenia presented greater tissue hypoperfusion or organic failure in comparison with the group without eosinopenia. A significant eosinophil elevation was found at 72 hours.

CONCLUSIONS: Eosinopenia and improvement of eosinophils after 72 hours of treatment were related to the modification of severity of sepsis. This suggests its usefulness of eosinopenia as a predictor of severity of sepsis.

KEYWORDS: sepsis; prognostic factor; eosinopenia; SOFA

¹ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Ciudad de México.

² Residente de tercer año de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Maritza Tinoco Sánchez
mastinoco@hotmail.com

ANTECEDENTES

La sepsis se define como la existencia de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección.¹ El grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos de Estados Unidos definen a la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.

La disfunción de órganos puede identificarse como un cambio agudo en la escala SOFA, la puntuación total mayor a 2 puntos, como consecuencia de la infección, refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente 10% en la población general.¹⁻³

A finales del decenio de 1970, se estimaron 164,000 casos de sepsis en Estados Unidos cada año.² Para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, ésta continúa siendo causa frecuente de muerte en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas en todo el mundo enferman de sepsis. En Estados Unidos la incidencia de sepsis posquirúrgica se ha triplicado en los últimos años, lo que representa un gasto de 1460 millones de dólares, con incremento anual al costo ajustado a la inflación de 11.9%. Se estima que en todo el mundo cada tres segundos alguien muere por sepsis. La sepsis causa la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto.

El estudio de su fisiopatología representa uno de los campos médicos de mayor investigación,

debido a que su incidencia continúa incrementándose a pesar de contar con tratamientos específicos. En 1972, Lewis Thomas refirió que la respuesta del sistema inmunitario puede ser nociva al estar en contacto con los microorganismos durante la infección. Posteriormente, Roger Bone acuñó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) para describir a los pacientes que tenían evidencia clínica de este fenómeno proinflamatorio.⁴

La eosinopenia es un marcador de infección, la describió Zapperten en 1893 y posteriormente Shilling a principios del siglo XX.

En 2002⁵ Gil y su grupo mostraron diferencia significativa entre la tasa de eosinófilos en los pacientes infectados en comparación con los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas o neoplásicas. Los autores encontraron buena especificidad para el diagnóstico de sepsis y buen valor predictivo positivo de la asociación entre eosinopenia y leucocitosis. Concluyeron que la sepsis se asocia estrechamente con hiperleucocitosis por encima de 10,000 células/mm³ y recuentos de eosinófilos bajos de 40 células/mm³. En otro trabajo publicado en 2002,^{6,7} la eosinopenia mostró buena sensibilidad para el diagnóstico de las infecciones, pero sólo en bilis y en orina. Abidi y su grupo destacaron el valor de este marcador en el diagnóstico de las infecciones bacterianas como indicador de sepsis en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, en comparación con la PCR o procalcitonina.⁸

En 2010⁹ se analizó el recuento de eosinófilos en 66 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada y se encontró que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con eosinopenia al inicio del estudio que en los que tenían valores normales de eosinófilos (17 vs 2%, respectivamente). Estos autores sugirieron que el recuento de eosinófilos podría ser un marcador útil de la



gravedad y el pronóstico de manera independiente de otros indicadores que se utilizan de rutina.

Los eosinófilos son células que normalmente representan sólo 1 a 3% de los leucocitos totales, con un máximo de 350 células/mm³. Su capacidad de marcador en sepsis se relaciona con su papel en la respuesta inmunitaria.⁹ La reducción en el número de eosinófilos sigue siendo un fenómeno inexplicado, pero puede estar vinculado con la acción de las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, reactantes de fase aguda, glucocorticoides y epinefrina.¹⁰ La reducción de los eosinófilos, acompañada de la disminución concomitante de CRTH2 (molécula homóloga del receptor expresada en los linfocitos Th2) y CCR3 (receptor de quimiocinas CC tipo 3) se ha observado durante la aparición y mantenimiento del choque séptico.¹¹

Abidi y colaboradores¹²⁻¹⁴ demostraron que el recuento de eosinófilos durante los primeros siete días puede utilizarse como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes en estado crítico, por lo que puede ser una herramienta clínica útil en la unidad de cuidados intensivos. En el análisis multivariado, la eosinopenia fue predictor de mortalidad a 28 días con riesgo relativo de 1.8.¹⁵ Por último, se ha demostrado que los pacientes con bacteriemia persistente y eosinopenia tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad.^{16,17} Asimismo, los que tienen una relación de recuento de neutrófilos-linfocitos mayor de 7 también están en mayor riesgo de mortalidad. Por tanto, el recuento de eosinófilos y la relación del recuento de neutrófilos-linfocitos podrían considerarse marcadores independientes de los resultados en los pacientes con bacteriemia.¹⁸⁻²⁰ El uso de algunos recuentos de leucocitos como marcador de la evolución del paciente es fácil, rápido y barato y, por tanto, podría ser de utilidad en la práctica clínica diaria, sobre todo en los países en desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados en el Hospital General Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el periodo comprendido de marzo de 2015 a noviembre de 2016. Asimismo, fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y está apegado a la normatividad vigente de investigación en salud.

Se incluyeron 60 pacientes, hombres y mujeres de 18 a 70 años de edad, con diagnóstico de sepsis. Se colectó el recuento relativamente bajo de eosinófilos y se estimó la puntuación de las diferentes escalas de severidad, así como su modificación después de 72 horas de tratamiento. De manera concomitante, se registraron variables de mortalidad y requerimiento de apoyo multiorgánico como parte de la evaluación de la severidad de la sepsis.

Se registró la edad, sexo, antecedentes crónico-degenerativos, diagnóstico, foco infeccioso y gravedad clínica del paciente por escala SOFA, con seguimiento a 72 horas. Se midió la presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y la escala de Glasgow.

Se solicitaron estudios de laboratorio al ingreso y a las 72 horas para seguimiento del paciente crítico, como biometría hemática completa, pruebas de función hepática, gasometría arterial, química sanguínea y electrolitos séricos.

Con los datos de laboratorio, se realizó el recuento de eosinófilos y se obtuvo la media aritmética. Se consideró eosinopenia relativa con valores por debajo de la media de eosinófilos. Posteriormente se realizó la asignación a grupos de acuerdo con la elevación del recuento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento en comparación con su valor inicial.

La sepsis se caracterizó y evaluó en función de la escala de severidad SOFA, como se describe a continuación. Las puntuaciones se calcularon 24 horas después del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y posteriormente cada 48 horas. Además, se evaluó la reducción de puntos porcentuales de la escala predictora del paciente crítico (SOFA) después de 72 horas de tratamiento.

Análisis estadístico

En cuanto a la estadística descriptiva se utilizaron medidas de resumen, como porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la naturaleza de cada variable.

En relación con la estadística inferencial, se formaron grupos de acuerdo con el recuento de eosinófilos y la respuesta después de 72 horas de tratamiento. En estos grupos se comparó la puntuación de la escala de severidad SOFA mediante comparación de medias con la prueba t para muestras independientes. Se determinó la asociación de variables cualitativas (independiente vs dependiente) por medio de la prueba χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. Los datos se registraron en una hoja de cálculo en formato Excel para su posterior importación al paquete estadístico SPSS edición 20 para su análisis estadístico final.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con estado crítico que requirieron apoyo multiorgánico. La mayoría eran hombres y el promedio de edad fue de 51 años. Sus características clínico-demográficas se muestran en el **Cuadro 1**.

Debido a la forma de comparación planteada en la metodología, la muestra se dividió con base

Cuadro 1. Características clínico-demográficas (n = 60)

Sexo masculino, n (%)	54 (73.3)
Edad (años) media \pm desviación estándar	51.1 \pm 17.4
Comorbilidades, n (%)	
Diabetes mellitus	35 (58.3)
Hipertensión arterial	16 (26.6)
Estudios de laboratorio, media \pm desviación estándar	
Leucocitos x 1000 (cél/mm ³)	20.6
Hematócrito (%)	37.160
Plaquetas x 1000 (cél/mm ³)	315.25
Bilirrubina total (mg/dL)	1.84
Creatinina sérica (mg/dL)	1.93
Medición específica basal (0 horas)	
Eosinófilos (cél/mm ³), media \pm desviación estándar	12.7 \pm 33.7
SOFA	4.5 \pm 2.08
Medición específica seguimiento (72 horas)	
Eosinófilos (cél/mm ³), media \pm desviación estándar	197.9 \pm 152.5*
SOFA	2.6 \pm 1.74*

* = p < 0.05, de medición basal (T0) vs seguimiento 72 horas, prueba T no pareada.

en la media de cuenta de eosinófilos (la cuenta de eosinófilos por debajo de la media se consideró "eosinopenia relativa"). Las características se muestran en el **Cuadro 2**.

De acuerdo con las observaciones en el comportamiento de las variables, la muestra se volvió a dividir con base en la respuesta de eosinopenia (aumento significativo de eosinófilos) después de 72 horas. Las características se muestran en el **Cuadro 3**.

Por último, para evidenciar más la diferencia del puntaje SOFA en el grupo con aumento de eosinófilos después de 72 horas, se elaboró la **Figura 1**.

**Cuadro 2.** Comparación en grupos divididos por eosinopenia

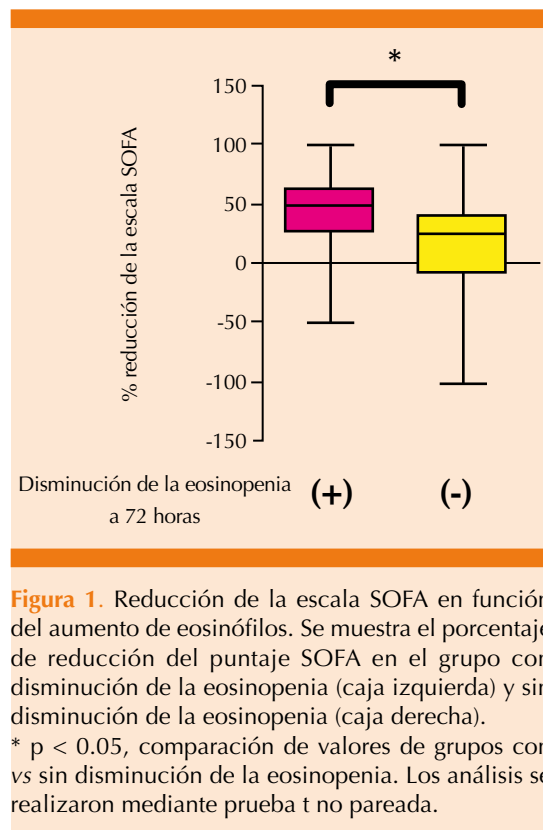
	Sin eosinopenia (n = 11)	Con eosinopenia (n = 49)	p
Sexo masculino, n (%)	10 (91)	10 (69)	1.00
Edad (años), media \pm desviación estándar	44.9 \pm 11.4	52.4 \pm 18.3	0.09
Comorbilidades n (%)			
Diabetes mellitus	5 (45.4)	30 (61.2)	0.53
Hipertensión arterial	4 (36.3)	13 (26.5)	0.31
Estudios de laboratorio, media \pm desviación estándar			
Leucocitos x 1000 (cél/mm ³)	21.6 \pm 4.6	52.5 \pm 18.3	<0.001
Hematócrito (%)	31.7 \pm 5.3	38.4 \pm 6.6	0.001
Plaquetas x 1000 (cél/mm ³)	434.9 \pm 208.4	288.4 \pm 158.2	0.005
Bilirrubina total (mg/dL)	0.76 \pm 0.37	2.08 \pm 2.54	0.04
Creatinina sérica (mg/dL)	2.13 \pm 1.49	1.89 \pm 1.72	0.33
Medición específica basal (0 horas)			
Eosinófilos (cél/mm ³)	136.4 \pm 92.4	0.0 \pm 0.0**	< 0.01
SOFA	3.9 \pm 1.6	4.7 \pm 2.0	
Seguimiento (72 horas)			
Eosinófilos (cél/mm ³)	300.0 \pm 244.9*	138.8 \pm 105.7**/	< 0.01
SOFA	2.2 \pm 1.5*	3.1 \pm 1.9*	< 0.01

* = p < 0.05, medición basal (T0) vs seguimiento (T72 horas); ** = p < 0.05, medición entre grupos sin eosinopenia vs con eosinopenia. Los análisis se realizaron mediante prueba t no pareada.

Cuadro 3. Comparación en grupos divididos por aumento de eosinófilos en 72 horas

	Con aumento (n = 47)	Sin aumento (n = 13)	p
Sexo masculino, n (%)	33 (70)	11 (85)	0.49
Edad (años), media \pm desviación estándar	49.5 \pm 17.6	56.9 \pm 15.9	0.08
Comorbilidades n (%)			
Diabetes mellitus	27 (57.4)	8 (61.5)	1.00
Hipertensión arterial	12 (25.5)	5 (38.5)	0.57
Estudios de laboratorio, media \pm desviación estándar			
Leucocitos x 1000 (cél/mm ³)	20.9 \pm 6.0	19.5 \pm 3.6	0.20
Hematócrito (%)	36.9 \pm 7.0	37.8 \pm 6.6	0.33
Plaquetas x 1000 (cél/mm ³)	328.7 \pm 185.7	266.7 \pm 130.4	0.13
Bilirrubina total (mg/dL)	1.9 \pm 2.6	1.5 \pm 1.4	0.32
Medición específica basal (0 horas)			
Eosinófilos (cél/mm ³)	12.7 \pm 33.7	69.3 \pm 118.2**	<0.01
SOFA	4.5 \pm 2.1	4.6 \pm 1.4	0.43
Seguimiento (72 horas)			
Eosinófilos (cél/mm ³)	197.9 \pm 152.5*	61.5 \pm 96.1**	<0.01
SOFA	2.6 \pm 1.7*	3.7 \pm 2.0**	0.02

* = p < 0.05, medición basal (T0) vs seguimiento (72 horas); ** = p < 0.05, medición entre grupos sin eosinopenia vs con eosinopenia. Los análisis se realizaron mediante prueba t no pareada.



DISCUSIÓN

Nuestra población de estudio se caracterizó por ser principalmente diabética y la hipertensión arterial estuvo presente en la menor parte de los pacientes con prevalencia de 27%. Predominaron las edades alrededor de 51 años, leucocitosis y recuento de eosinófilos menor a 1% al ingreso al estudio, que después de 72 horas del tratamiento se elevaron al menos hasta 1%.

El tratamiento que recibieron los pacientes también indujo alivio significativo del curso clínico en la mayoría de los pacientes, reflejado en la mejoría de la calificación SOFA a las 72 horas de la evaluación. Esto se explica, en gran parte, por el manejo y soporte del proceso infeccioso que contrarrestó el proceso inflamatorio y la hipoperfusión tisular asociados con la sepsis. Esto

indica la importancia de la detección oportuna de sepsis, así como del inicio temprano del tratamiento médico.

Al comparar el puntaje SOFA del grupo con eosinopenia vs sin eosinopenia se encontraron diferencias significativas, lo que pareciera indicar que la eosinopenia tiene un efecto clínico directo en el estado del paciente; es decir, el grupo con eosinopenia tuvo mayor hipoperfusión tisular o insuficiencia orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia. Se encontró elevación significativa de eosinófilos a las 72 horas.

La variable de aumento de eosinófilos después de 72 horas se relacionó más estrechamente con la mejoría en la escala SOFA, probablemente debido a que refleja un comportamiento dinámico de respuesta a tratamiento.

Se ha demostrado que el recuento de eosinófilos durante los primeros siete días puede utilizarse como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes en estado crítico y puede ser una herramienta clínica útil en la unidad de cuidados intensivos.¹⁶

Entre las limitaciones de este estudio destaca el hecho de haberse realizado en una sola unidad hospitalaria y el tamaño de la muestra. Al considerar esto, nos planteamos como perspectiva el desarrollo de nuevos estudios idealmente multicéntricos y con mayor tamaño de muestra para determinar con mayor precisión el papel que juega la eosinopenia y otros biomarcadores en el contexto de la sepsis y sepsis severa.

CONCLUSIONES

La eosinopenia y el aumento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento mostraron relación con la modificación de la severidad de la sepsis. Esto sugiere su utilidad como factor de predicción de severidad de la sepsis.



REFERENCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256.
2. 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(16):1546.
3. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Cir Ciruj 2009;77:301-308.
4. Bone RC, Grodzin CJ, et al. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process Chest 1997;112:235-243.
5. Gil H, Magy N, Mauny F, et al Dupond valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires : un « vieux » marqueur revisité. Rev Med Interne 2003;24:431-435.
6. Gómez HG, Rugeles MT, Jaimes A. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Infect 2015;19:40-46.
7. Kaminsky P, Deibener J, Lesesve JF, Humbert JC. Variations des paramètres de l'hémogramme au cours des infections. Rev Med Interne 2002;23:132-136.
8. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care 2008;12:R59.
9. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998;338:1592-600.
10. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980;65:1265-71.
11. Venet F, Lepape A, Debard AL, et al. The Th2 response as monitored by CCR2 or CCR3 expression is severely decreased during septic shock. Clin Immunol 2004;113(3):278-84.
12. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. La historia natural del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Un estudio prospectivo. JAMA 1995;273:117.
13. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. JAMA 2016 Apr 12;315(14):1469-79.
14. Labelle A, Juang P, Reichley R. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. Crit Care Med 2012 Jul;40(7):2016-21.
15. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M. et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 2011 Aug;39(8):1886-95.
16. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. TEV incidencia y factores de riesgo en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Chest 2015;148:1224.
17. Kumar A, Roberts D, Madera KE, et al. Duración de la hipotensión antes de la iniciación de la terapia antimicrobiana eficaz es el factor determinante de la supervivencia en humanos shock séptico. Med Care Crit 2006;34:1589.
18. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:581.
19. Lawrence YR, Raveh D, Rudensky B, Munter G. Extreme leukocytosis in the emergency department. Q J Med 2007;100:217-223.
20. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock Crit Care Med 2005;33:564-573.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas¹**

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

Neuroflax® >
Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso
contractura - dolor - contractura^{2,4}

Ofrece:

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





Conocimiento del uso correcto del condón masculino en alumnos de preparatoria de una población indígena del estado de Michoacán

Villa-Paleo MT, Carranza-Madrigal J

Resumen

ANTECEDENTES: las infecciones de transmisión sexual y los embarazos no planeados son dos grandes problemas de salud pública. El condón masculino disminuye los riesgos a medida que las personas adquieren mayor experiencia y conocimiento de su uso correcto y sistemático.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo, de tipo encuesta. El tipo de muestreo fue por conglomerados, se seleccionaron nueve grupos de la preparatoria, a quienes se les aplicó el cuestionario de "Conocimiento del uso correcto del condón masculino".

RESULTADOS: se incluyeron 201 alumnos, de los que 105 eran hombres. El promedio de edad fue de 16 años; 191 eran solteros, 4 casados y 6 vivían en unión libre. Los resultados mostraron que menos de la mitad de los encuestados tenía conocimiento correcto del uso del condón masculino, independientemente de su sexo y estado civil.

CONCLUSIONES: a pesar de la información que se ha proporcionado constantemente por los diversos medios de comunicación, los profesionales de salud y las instituciones académicas, un porcentaje muy bajo de los sujetos en este tipo de comunidad tiene conocimiento acerca del uso correcto del condón masculino.

PALABRAS CLAVE: adolescentes, condón masculino, embarazos no deseados, infecciones de transmisión sexual.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):580-604.

Knowledge of the correct use of the male condom in high-school students of an indigenous population of the state of Michoacan.

Villa-Paleo MT, Carranza-Madrigal J

Abstract

BACKGROUND: Sexually transmitted infections and unplanned pregnancies are two major public health problems. The male con-

Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Recibido: 2 de enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Jesús Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Villa-Paleo MT, Carranza-Madrigal J. Conocimiento del uso correcto del condón masculino en alumnos de preparatoria de una población indígena del estado de Michoacán. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):580-604.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1163>



dom reduces the risks while as people acquire more experience and knowledge of their correct and consistent use.

MATERIAL AND METHOD: An observational, analytical, transversal and prospective study was done. The type of sample was by conglomerates, selecting 9 groups of high school students. A questionnaire called "knowledge of the correct use of masculine condoms" was applied to these students.

RESULTS: There were included 201 students, from which 105 were men. The mean age was 16 years old; 191 were single, 4 were married and 6 lived in free union. Results showed that less than a half of the people has a correct knowledge of the use of the masculine condom whether of their sex or marital status.

CONCLUSION: Despite of the information given constantly by diverse media, professionals in health and academic institutions, a very low percentage of subjects have knowledge about the correct use of the male condom.

KEYWORDS: male condom; unwanted pregnancies; sexually transmitted infections; teenagers

Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondence

Dr. Jesús Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

Las infecciones de transmisión sexual y los embarazos no deseados son considerados graves problemas de salud pública, suponen una inmensa carga sanitaria y económica y conllevan un gran conflicto de salud sexual y reproductiva.^{1,2}

Estas dos problemáticas se agravan cada vez más porque la incidencia se incrementa a edades más tempranas. Los adolescentes son un grupo de riesgo, principalmente porque pueden entender las relaciones sexuales como experimentación y fuente de juego y placer.³ Estas problemáticas no sólo se presentan en el interior de grupos con prácticas sexuales de riesgo, sino en las que se exponen al contagio inadvertido a través del contacto sexual sin protección o del uso incorrecto del condón.²

No se ha probado que exista un método eficaz para tener sexo 100% seguro; sin embargo, las pruebas de laboratorio demuestran que el condón utilizado correctamente llega a tener una eficacia anticonceptiva de 95%,⁴ y los estudios epidemiológicos que miden el efecto protector de este método ante el contagio de las infecciones de transmisión sexual (ITS) demuestran que tal método otorga protección que actúa como barrera contra el contacto directo de fluidos sexuales infectados.^{5,6}

En México se han implementado diversas estrategias para abatir las ITS y embarazos no deseados en adolescentes, mejorando normas de calidad en relación con los condones y suprimiendo los aranceles e impuestos que los gravan,² emitiendo campañas de comunicación con mensajes dirigidos a la toma de decisión libre e informada sobre el ejercicio de los derechos sexuales y re-

productivos,⁷ e implementando programas para la concientización de los adolescentes sobre la paternidad responsable.⁸

En las unidades médicas de salud de primer nivel de atención, en las que se incluye el centro de Salud del municipio de Nahuatzen, Michoacán, se efectúan campañas de salud dirigidas a jóvenes estudiantes, que promueven y fomentan la distribución gratuita de preservativos, combinada con información y capacitación a los usuarios acerca de su uso correcto.^{2,9}

A pesar de las medidas y estrategias implementadas de información hasta el momento, se desconoce la eficacia y el verdadero efecto que han tenido en la población indígena.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo, de tipo encuesta. El tipo de muestreo fue por conglomerados, se seleccionaron 9 grupos de preparatoria, a quienes se aplicó el cuestionario "Conocimiento del uso correcto del condón masculino" (**Anexo 1**), diseñado a partir de los lineamientos establecidos en la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA1-1993, que establece las especificaciones sanitarias de los condones de hule látex, la Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual, Información y publicaciones de carácter científico de la ONU, la OMS, la Secretaría de Salud y el laboratorio PROFECO.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central como promedio y medidas de dispersión como desviación estándar, error estándar e intervalo. Para comparar promedios de variables numéricas se realizó la prueba t de Student, para comparar variables categóricas se utilizó χ^2 . Se consideraron significativos los valores de p menores a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 201 alumnos. El promedio de edad de los sujetos encuestados fue de 16 años, predominó el sexo masculino y el estado civil soltero (**Cuadro 1**). Respecto al cuestionario Conocimiento del uso correcto del condón masculino, 80% de los encuestados no tenía conocimiento de lo que es el condón masculino y de su eficacia en la prevención de ITS, y poco más de la mitad desconocía su efectividad anticonceptiva.

Más de 80% conocía la fácil disponibilidad del condón, su acceso gratuito, la variedad de condones que existen y la facilidad para desecharlos después de ser usados; más de la mitad de los alumnos desconocía que el condón tiene influencia positiva en la satisfacción sexual. En general, poco más de 70% del total de los sujetos tenía conocimiento de las ventajas del condón.

Poco menos de 80% de los sujetos tenía conocimiento para identificar que no hubiera caducado y poco más de este porcentaje sabía que el empaque no debe tener defectos visibles y debe encontrarse completamente cerrado. Dos terceras partes ignoraban identificar que el empaque no esté sobreexpuesto a la luz solar y que no contenga aire en el interior. En este ítem, dos terceras partes de los encuestados sabían identificar las características de buenas condiciones del empaque del condón (**Cuadro 2**).

Más de 80% de los encuestados sabían que los condones deben guardarse en cajones, 73% sabía que deben guardarse y transportarse en porta-condones y sólo una tercera parte conocía que pueden llevarse en la bolsa de la camisa. Asimismo, dos terceras partes no sabían que deben evitar guardarlos y transportarlos en la bolsa del pantalón, 55% desconocía evitar hacerlo en la cartera, y poco menos de la mitad no tenía conocimiento de evitar hacerlo en la mochila o

**Cuadro 1.** Características de la población encuestada

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Edad máxima	Edad mínima
Edad (años)	16	0.9	0.06	21	15
Sexo H/M	105/96				
Grupos de edad	15 años	16 años	17 años	18-21 años	
	55	62	75	9	

Cuadro 2. Porcentaje de conocimiento de los sujetos encuestados referente a los ítems 1 a 5

	Qué es el condón masculino	Eficacia anticonceptiva del condón	Eficacia del condón en prevención de ITS		
Tienen conocimiento	20	45	18		
No tienen conocimiento	80	55	82		
Ventajas del uso del condón					
	Disponibilidad	Obtención gratuita	Variedad de condones	Facilidad para desecharse	Influencia positiva para la satisfacción sexual
Tienen conocimiento	88	80	83	81	53
No tienen conocimiento	12	20	17	19	47
Características de buenas condiciones del empaque del condón					
	Identificar fecha de caducidad	Identificar defectos visibles	Identificar sobreexposición solar	Identificar que esté completamente cerrado	Identificar que no tenga aire el interior del empaque
Tienen conocimiento	79	87	35	87	32
No tienen conocimiento	21	13	65	13	68

Las cifras representan porcentajes.

lapicera escolar y en la guantera del automóvil. En general, la mitad de los sujetos encuestados no tenía conocimiento del lugar conveniente para guardar y transportar temporalmente los condones.

Sólo 51% de los encuestados conocía la forma correcta de abrir el empaque del condón. Respecto al ítem 8, dos terceras partes de los sujetos no tenían conocimiento de tener disponible más de un condón, de evitar el uso de alhajas al manipularlo y de usar lubricantes adicionales

apropiados al material del condón. Menos de 80% sabía que deben evitar el uso del condón cuando esté seco, pegajoso o duro. En general, poco más de la mitad de los encuestados desconocía las recomendaciones antes de la relación sexual. (**Cuadro 3**).

Dos terceras partes de los encuestados no tenía conocimiento de usar el condón antes de cualquier contacto sexual. En cuanto al ítem 10, más de 60% del total de los encuestados desconocía las características del condón para

Cuadro 3. Porcentaje de conocimiento de los sujetos encuestados referente a los ítem 6 a 8

Lugar conveniente para guardar y transportar temporalmente los condones				
	Guardarlos en cajones	Evitar guardarlos y transportarlos en bolsa del pantalón	Evitar guardar y transportar en la cartera	Guardar y transportar en porta-condones
Tienen conocimiento	85	37	45	73
No tienen conocimiento	15	63	55	27
	Evitar guardarlos y transportarlos en mochila o lapicera escolar	Evitar guardarlos y transportarlos en guantera del automóvil	Transportarlos en la bolsa de la camisa	
Tienen conocimiento	57	59	32	
No tienen conocimiento	43	41	68	
Cómo abrir correctamente el empaque del condón				
Tienen conocimiento	51			
No tienen conocimiento	49			
Recomendaciones antes de la relación sexual				
	Disponibilidad de tener más de un condón	Evitar uso del condón seco, pegajoso o duro	Evitar uso de alhajas al manipular el condón	Usar lubricantes extras apropiados al material del condón
Tienen conocimiento	35	80	34	36
No tienen conocimiento	65	20	66	64

Las cifras representan porcentajes.

el tipo de relación sexual (oral o anal), y no tenía conocimiento de usar un nuevo condón para cada tipo de relación sexual. En cuanto a los ítems 11, 12 y 13, dos terceras partes de los sujetos no tenía conocimiento de qué hacer antes de colocar el condón, 80% desconocía cómo y cuándo colocar el condón y poco más de la mitad desconocía qué hacer cuando el condón se coloca de forma equivocada.

El 54% de los encuestados sabía que debe inspeccionar el condón durante la relación sexual, dos terceras partes desconocía cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyaculación. El 64% de los sujetos sabía cuándo

y cómo retirar el condón usado del pene, 71% desconocía cómo manejar el condón usado para desecharse y poco más de la mitad ignoraba que debe usarse un nuevo condón para continuar con el contacto sexual después de culminar la relación sexual (**Cuadro 4**).

Poco más de la mitad de los sujetos sabía que la ineficacia del condón puede deberse al uso de lubricantes adicionales oleosos y al manipular el condón por consumidores de drogas y bebidas alcohólicas. Poco más de la mitad desconocía que su ineficacia puede ser por el tipo de contagio de ITS que no previene, por usar un condón que fue guardado y transportado en lugar inapro-



Cuadro 4. Porcentaje de conocimiento de los sujetos encuestados referente a los ítems 9 a 18

Uso del condón antes de cualquier contacto sexual				
Tienen conocimiento	36			
No tienen conocimiento	64			
Características del condón para los tipos de relación sexual				
	Características del condón para el sexo oral	Características del condón para el sexo anal	Uso de un nuevo condón para cada tipo de relación sexual	
Tienen conocimiento	38	35	38	
No tienen conocimiento	62	65	62	
	Qué hacer antes de colocar el condón	Cómo y cuándo colocar el condón	Qué hacer en la colocación equivocada del condón	Inspección del condón durante la relación sexual
Tienen conocimiento	35	12	49	54
No tienen conocimiento	65	88	51	46
	Cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyaculación	Cuándo y cómo retirar el condón usado del pene	Cómo manejar el condón usado para desecharse	Usar nuevo condón para continuar con el contacto sexual
Tienen conocimiento	38	64	29	45
No tienen conocimiento	62	36	71	55

Las cifras representan porcentajes.

piado, por la relación inapropiada del condón al pene y por usarlo sólo para la penetración.

Dos terceras partes desconocía que los condones pueden ser ineficaces al usarlos tras la fecha de caducidad, por dañarlos al abrir el empaque, al desenrollarlos antes de usarlos, por no dejar un espacio vacío en la punta del condón, al usarlos cuando no hay suficiente lubricación vaginal, por mostrar contracción de la musculatura vaginal en la retirada del pene, por retirar el pene de la pareja sexual sin sujetar la base del condón, al usar dos preservativos a la vez y por no usar el condón en algunos encuentros casuales. Poco más de 70% no tenía conocimiento de que la ineficacia del condón puede deberse al uso del condón sobreexpuesto a la luz solar y por perder la erección durante la

relación sexual. En total, menos de dos terceras partes de los encuestados desconocía las causas de la ineficacia de los condones (**Cuadro 5**).

Más de 70% de los encuestados no tenía conocimiento de qué hacer cuando un condón se rompe. En cuanto al ítem 21, más de la mitad de los encuestados sabía que el condón no provoca daños al feto durante la relación sexual y que el condón no es sólo para las personas promiscuas. Dos terceras partes sabía que el condón no causa esterilidad e impotencia sexual, que el hombre no es el único que decide usar o no el condón, que no se reconoce a una persona sana o con una ITS con sólo verla, que las ITS también existen en zonas rurales y que existe el riesgo de contagio de tales infecciones en los inmigrantes

Cuadro 5. Porcentaje de conocimiento de los sujetos encuestados referente al ítem 19

Por qué pueden ser ineficaces los condones				
	Por el tipo de contagio de ITS que no previenen	Por usar el condón tras la fecha de caducidad	Por usar un condón dañado al ser guardado y transportado en lugar inapropiado	Por usar un condón sobreexpuesto a la luz solar
Tienen conocimiento	45	34	49	29
No tienen conocimiento	55	66	51	71
	Por dañar el condón al abrir el empaque	Por usar un condón desenrollado antes de colocarse	Por no dejar espacio vacío en la punta del condón colocado	Por tener insuficiente lubricación vaginal
Tienen conocimiento	33	40	38	36
No tienen conocimiento	67	60	62	64
	Por la relación inapropiada del condón con el pene	Por la pérdida de erección durante la relación sexual	Por contracción de la musculatura vaginal en la retirada del pene	Por retirar el pene de la pareja sexual sin sujetar la base del condón
Tienen conocimiento	47	28	38	31
No tienen conocimiento	53	72	62	69
	Por utilizar dos preservativos a la vez	Por usar el condón sólo en la penetración	Por usar el condón en algunos encuentros sexuales casuales	Por usar lubricantes extras oleosos
Tienen conocimiento	33	44	36	57
No tienen conocimiento	67	56	64	43
	En usuarios de drogas y bebidas alcohólicas			
Tienen conocimiento	54			
No tienen conocimiento	46			

Las cifras representan porcentajes.

con vida sexual activa. Poco más de 80% de los encuestados sabía que el condón no es destinado a personas que mantienen relaciones sexuales con sexoservidores(as).

Poco más de la mitad de los encuestados creía que el preservativo reduce la espontaneidad y el placer, que no existe riesgo de ITS en las relaciones sexuales entre hombres y tampoco en las relaciones sexuales entre las mujeres y de que no hay riesgo de reinfectarse de tales infecciones. Más de dos terceras partes tenían la

creencia de que el uso o sugerencia del condón es sinónimo de desconfianza en la pareja estable, que la palabra fidelidad ofrece protección contra las ITS y que el sexo oral o anal previene estas infecciones. En general, 55% de los encuestados conocía los mitos y creencias erróneas del condón y de las ITS (**Cuadro 6**).

Resultados por sexo

Los hombres tuvieron mayor conocimiento que las mujeres respecto a la eficacia del condón en

**Cuadro 6.** Porcentaje de conocimiento de los sujetos encuestados referente a los ítems 20 y 21

Qué hacer cuando un condón se rompe				
Tienen conocimiento	26			
No tienen conocimiento	74			
Mitos y creencias erróneas del condón e ITS				
	El condón no provoca esterilidad	El condón no reduce la espontaneidad y el placer	El condón no es causa de impotencia sexual	El uso o sugerencia del condón no es sinónimo de desconfianza en la pareja estable
Tienen conocimiento	63	44	65	38
No tienen conocimiento	37	56	35	62
	En la mujer embarazada el condón no provoca daños al feto durante la relación sexual	El condón no es para personas promiscuas	El condón no es para quienes mantienen relaciones con sexo-servidores(as)	El hombre no es el único que decide si usar o no el condón
Tienen conocimiento	51	59	84	66
No tienen conocimiento	49	41	16	34
	La palabra fidelidad no es protección ante las ITS	No se reconoce a una persona sana o con ITS con sólo verla	No se previenen las ITS con el sexo oral o anal	Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales sin protección entre hombres
Tienen conocimiento	40	60	38	47
No tienen conocimiento	60	40	62	53
	Existe riesgo de ITS sin protección en relaciones sexuales entre mujeres	Existe riesgo de reinfección de ITS	Las ITS también existen en zonas rurales	Existe riesgo de ITS en inmigrantes con vida sexual activa
Tienen conocimiento	46	42	69	63
No tienen conocimiento	54	58	31	37

Las cifras representan porcentajes.

prevención de ITS, en conocer la variedad de opciones de condones que existen, la facilidad para desechar el condón usado, en identificar que el empaque del condón esté completamente cerrado; de igual manera, tenían mayor conocimiento

de la conveniencia de transportar los condones en la bolsa de la camisa, del uso de lubricantes adicionales apropiados al material del condón, de que la ineficacia del condón puede deberse a perder la erección durante la relación sexual,

al no usarlos en algunos encuentros casuales y de que existe el riesgo de ITS en las relaciones sexuales entre mujeres (**Cuadro 7**).

Asimismo, las mujeres tenían mayor conocimiento que los hombres referente a que no es conveniente guardar y transportar los condones en la bolsa trasera del pantalón ni en la guantera del automóvil, en cómo abrir correctamente el empaque del condón y en usar el condón antes de cualquier contacto sexual, también tenían mayor conocimiento de que los condones pueden ser ineficaces por desenrollarlos antes de usarse y por dejar un espacio vacío en la punta del condón colocado. Sabían más que los hombres respecto a que el condón no causa impotencia sexual, que los hombres no son quienes deciden usarlo o no, que las ITS también existen en zonas

rurales y de la existencia del riesgo de ITS en inmigrantes con vida sexual activa (**Cuadro 8**).

Resultados por edad

Los sujetos de 17 años tenían mayor conocimiento de lo que es el condón y los de 16 años de su eficacia anticonceptiva, el grupo de 18 a 21 no tenía conocimiento alguno en estos dos ítems. En cuanto a la eficacia del condón en la prevención de ITS, los de 17 años tenían mayor conocimiento y los de 16 tuvieron el menor conocimiento.

El grupo de 16 años sabía más de la fácil disponibilidad del condón, los de 18 a 21 tuvieron la menor noción. Sin embargo, este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento de que el

Cuadro 7. Porcentaje del nivel de conocimiento por sexo

Los hombres tienen mayor conocimiento que las mujeres						
	Eficacia del condón en prevención de ITS		Variedad de opciones de condones		Facilidad para desechar el condón usado	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	22*	14	88*	78	87*	74
No tienen conocimiento	78	86	12	22	13	26
	Identificar que el empaque esté completamente cerrado		La conveniencia de guardar y transportar los condones en la bolsa de la camisa		Usar lubricantes adicionales apropiados al material del condón	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	90*	83	38*	26	40*	32
No tienen conocimiento	10	17	62	74	60	68
	Los condones pueden ser ineficaces al perder la erección durante la relación sexual		Los condones pueden ser ineficaces al no usarlos en algunos encuentros casuales		Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales entre mujeres	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	31*	24	42*	30	51*	40
No tienen conocimiento	69	76	58	70	49	60

* = p < 0.05 hombres vs mujeres.
Las cifras representan porcentajes.

**Cuadro 8.** Porcentaje del nivel de conocimiento por sexo

Los hombres tienen menor conocimiento que las mujeres						
	No es conveniente guardar y transportar los condones en la bolsa trasera del pantalón		No es conveniente guardar y transportar los condones en la guantera del automóvil		Cómo abrir correctamente el empaque del condón	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	31	43*	53	66*	46	56*
No tienen conocimiento	69	57	47	34	54	44
	Usar el condón antes de cualquier contacto sexual		Los condones pueden ser ineficaces al ser desenrollados antes de usarse		Los condones pueden ser ineficaces al dejar un espacio vacío en la punta del condón colocado	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	31	35*	35	46*	33	44*
No tienen conocimiento	69	65	65	54	67	56
	El condón no causa impotencia sexual		El hombre no es quien decide si usar o no el condón		Las ITS también existen en zonas rurales	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tienen conocimiento	61	70*	60	72*	65	74*
No tienen conocimiento	39	30	40	28	35	26
	Existe riesgo de ITS en inmigrantes con vida sexual activa					
	Hombres	Mujeres				
Tienen conocimiento	59	68*				
No tienen conocimiento	41	32				

* = $p < 0.05$ hombres vs mujeres.

Las cifras representan porcentajes.

condón puede obtenerse gratuitamente y de su facilidad para desecharlo después de usarlo, los de 15 años tenían la menor cognición respecto a lo anterior. En cuanto a la variedad de opciones de condones que existen, el grupo de 18 a 21 tuvo mayor conocimiento y los de 17 tuvieron menor conocimiento de ello, pero éstos tuvieron mayor conocimiento de la influencia positiva del condón en la satisfacción sexual, mientras que el grupo de 16 años tuvo el menor conocimiento (**Cuadro 9**).

Los sujetos de 16 años tuvieron mayor conocimiento en identificar que la fecha de caducidad esté vigente, los de menor conocimiento fueron los de 18 a 21 años. Sin embargo, este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento en identificar que el empaque no tenga defectos visibles, en lo que el grupo de 15 años tuvo menor conocimiento. Los de 18 a 21 sabían más identificar que el empaque no se encuentre sobreexpuesto a la luz solar y que esté completamente cerrado, los de 17 años tuvieron menor

Cuadro 9. Sujetos encuestados por edad referente a los ítems 1 al 4

	Lo que es el condón (edad)				Eficacia anticonceptiva del condón (edad)				Eficacia del condón en prevención de ITS (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	7	21	31	0	16	36***	37**	1	9*	4	21***	2
No tienen conocimiento	93	79	69	100	39	26	38	8	46	58	54	7
Ventajas del condón												
	Disponibilidad (edad)				Obtención gratuita (edad)				Variedad de opciones (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	45	61***	63**	7	41	55****	57**	8	46**	53	60	8
No tienen conocimiento	10	1	12	2	14	7	18	1	9	9	15	1
	Facilidad para desecharse (edad)				Influencia positiva en la relación sexual (edad)							
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21				
Tienen conocimiento	41	55****	58**	8	28	30	43**/***	5				
No tienen conocimiento	14	7	17	1	27	32	32	4				

* = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 16 vs 17 años. Las cifras representan porcentajes.

conocimiento de ello. Al identificar que no haya aire dentro del empaque del condón, los de mayor noción fueron los de 16 y los de menor conocimiento fueron los de 15 (**Cuadro 10**).

Los de 16 años sabían más de la conveniencia de guardar los condones en los cajones, los de 18 a 21 tenían el menor conocimiento. En cuanto a evitar guardarlos y transportarlos en la bolsa del pantalón, los de 15 años sabían más de ello, los de 16 años tenían mayor conocimiento de evitar hacerlo en la guantera del automóvil y los de 18 a 21 tenían mayor conocimiento de guardarlos y transportarlos en porta-condones y en las bolsas de la camisa, los de 17 años tuvieron el menor conocimiento de ello. En cuanto a evitar guardarlos y transportarlos en la mochila o lapiceras escolares, los de 15 años tuvieron el

mayor conocimiento y los de 18 a 21, el menor (**Cuadro 11**).

Los sujetos de 16 años tuvieron mayor conocimiento de cómo abrir correctamente el empaque del condón, mientras que los de 17 tuvieron el menor conocimiento. En cuanto al ítem 8, los sujetos de 15 años tuvieron mayor conocimiento de la disponibilidad de tener más de un condón, los de 16 tuvieron menor noción de ello; sin embargo, este último grupo de edad sabía más en evitar el uso del condón cuando esté seco, pegajoso o duro, los de 18 a 21 años tuvieron menor conocimiento de ello, este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento en no usar alhajas al manipular el condón, lo que el grupo de 16 años tuvo el menor conocimiento. En cuanto al uso de lubricantes adicionales ade-



Cuadro 10. Sujetos encuestados por edad, referente al ítem 5

Características de buenas condiciones del empaque primario del condón (edad)												
	Fecha de caducidad vigente				Identificar defectos visibles				Identificar sobreexposición solar			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	42**	53*/***	57	6	44	60***	61**	9	21**	21	24	5
No tienen conocimiento	13	9	18	3	11	2	14	0	34	41	51	4
	Empaque esté completamente cerrado (edad)				No haya aire dentro del empaque (edad)							
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21				
Tienen conocimiento	48**	55	64	8	9	28***	25**	2				
No tienen conocimiento	7	7	11	1	46	34	50	7				

* = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

Cuadro 11. Sujetos encuestados por edad, referente al ítem 6

Lugar donde es conveniente guardar y transportar temporalmente los condones (edad)												
	Guardarlos en cajones				Evitar guardarlos y transportarlos en bolsa del pantalón				Evitar guardarlos y transportarlos en la cartera			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	44	55*	64**	7	27	25***	19	3	29**	28	29	4
No tienen conocimiento	11	7	11	2	28	37	56	6	26	34	46	5
	Guardarlos y transportarlos en porta-condones (edad)				Evitar guardarlos y transportarlos en mochila o lapicera escolar (edad)				Evitar guardarlos y transportarlos en guantera del automóvil (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	39**	48	51	8	44*	36***	31	3	35**	47*	33	4
No tienen conocimiento	16	14	24	1	11	26	44	6	20	15	42	5
	Transportarlos en la bolsa de la camisa (edad)											
	15	16	17	18-21								
Tienen conocimiento	15**	26*/***	19	5								
No tienen conocimiento	40	36	56	4								

* = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

cuados al material del condón, los de 15 sabían más y los de 17 tuvieron el menor conocimiento (**Cuadro 12**).

El grupo de 18 a 21 años tuvo mayor conocimiento de usar el condón antes de cualquier contacto sexual, los de 16 tuvieron el menor conocimiento. Respecto al ítem 10, los de 18 a 21 años tuvieron mayor conocimiento de las características del condón para el sexo oral y de las características del condón para el sexo anal, los de 15 años tuvieron el menor conocimiento; sin embargo, este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento de usar un condón nuevo para cada tipo de relación sexual, lo que el grupo de 16 años tuvo el menor conocimiento (**Cuadro 13**).

Los sujetos de 18 a 21 años de edad tuvieron mayor cognición de qué hacer antes de colocar el condón y qué hacer cuando ha sido

colocado equivocadamente, los de 15 años tuvieron el menor conocimiento de ello. Respecto a cómo y cuándo colocar el condón, los de 18 a 21 tuvieron el mayor conocimiento y los de 16 años el menor; este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento acerca de inspeccionar el condón durante la relación sexual.

Los sujetos de 17 años tuvieron mayor conocimiento de cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyacuación, los de 16 de cómo retirar el condón usado del pene y el grupo de 15 años tuvo mayor conocimiento de cómo manejar el condón usado para desecharlo, los de 18 a 21 años tuvieron el menor conocimiento en estos tres ítems. Sin embargo, este último grupo de edad tuvo el mayor conocimiento en usar un nuevo condón para continuar con el contacto sexual y los de 17 años tuvieron menor conocimiento de ello (**Cuadro 14**).

Cuadro 12. Sujetos encuestados por edad, referente a los ítems 7 y 8

Cómo abrir correctamente el empaque del condón (edad)													
	15				16				17				18-21
Tienen conocimiento	30**				36***				32				4
No tienen conocimiento	25				26				43				5
Recomendaciones antes de la relación sexual (edad)													
	Disponibilidad de tener más de un condón				Evitar usar el condón cuando está seco, pegajoso o duro				Evitar usar alhajas al manipular el condón				
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	
Tienen conocimiento	35	9	22**	4	46*	52**	57	5	20*	20	25	4	
No tienen conocimiento	20	53	53	5	9	10	18	4	35	42	50	5	
	Uso de lubricantes adicionales apropiados al material del condón (edad)												
	15	16	17	18-21									
Tienen conocimiento	22*	24	24	3									
No tienen conocimiento	33	38	51	6									

* = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; ** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 16 vs 17 años. Las cifras representan porcentajes.



Cuadro 13. Sujetos encuestados por edad, referente a los ítems 9 y 10

Uso del condón antes de cualquier contacto sexual (edad)													
	15				16				17				18-21
Tienen conocimiento	18				17				32**/**				5
No tienen conocimiento	37				45				43				4
Uso del condón para los tipos de relaciones sexuales (edad)													
	Características del condón para el sexo oral				Características del condón para el sexo anal				Uso de un nuevo condón para cada tipo de relación sexual				
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	
Tienen conocimiento	17	23	32**	5	15	22	30**	4	24**/**	20	30	3	
No tienen conocimiento	38	39	43	4	40	40	45	5	31	42	45	6	

* = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

Cuadro 14. Sujetos encuestados por edad referente a los ítems 11 a 18

	Qué hacer antes de colocar el condón (edad)				Cómo y cuándo colocar el condón (edad)				Qué hacer ante la colocación equivocada del condón (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	7	30***	29	5	9	1	13**/**	2	20	33*	40**	5
No tienen conocimiento	48	32	46	4	46	61	62	7	35	29	35	4
	Inspección del condón durante la relación sexual (edad)				Cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyaculación (edad)				Cuándo y cómo retirar el condón usado del pene (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	27	37	40**	5	20	23	31**	3	37**	45***	42	5
No tienen conocimiento	28	25	35	4	35	39	44	6	18	17	33	4
	Cómo manejar el condón usado para desecharlo (edad)				Usar un nuevo condón para continuar con el contacto sexual (edad)							
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21				
Tienen conocimiento	22	23	13	1	24**	33***	28	6				
No tienen conocimiento	33	39	62	8	31	29	47	3				

* = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = $p < 0.05$ al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

El grupo de 18 a 21 años tuvo mayor conocimiento de que el condón puede ser ineficaz por el tipo de contagio de ITS que previene, por el tamaño inadecuado del condón al pene y por no usarlo en el contacto sexual, los de 15 años tuvieron el menor conocimiento. Sin embargo, este último grupo de edad sabía más de su ineficacia por ser usado tras la fecha de caducidad y por usarlo una vez que fue sobreexpuesto a la luz solar, los de 16 años tuvieron el menor conocimiento de ello.

Los de 15 años supieron más de la ineficacia del condón por ser usado una vez que fue guardado y transportado en lugares inapropiados, por perder la erección durante la relación sexual y por utilizar dos preservativos a la vez, los de 18 a 21 años tuvieron el menor conocimiento. Referente a que el condón puede ser ineficaz por dañarlo al abrir el empaque de forma incorrecta y su ineficacia al retirar el pene de la vagina sin sujetar la base del condón, los de 17 años tuvieron mayor conocimiento de ello y los de 15, el menor conocimiento. Respecto a la ineficacia del condón por desenrollarlo antes de usarlo, los de 16 supieron más y los de 17 tuvieron el menor conocimiento.

El grupo de 16 años tuvo mayor conocimiento de que la ineficacia puede deberse a dejar un espacio vacío en la punta del condón colocado, por contracción en la musculatura vaginal cuando se retira de la pareja y en consumidores de drogas y bebidas alcohólicas, los de 18 a 21 años tuvieron el menor conocimiento de ello. Este último grupo de edad supo más de la ineficacia del condón por no haber suficiente lubricación vaginal, los de 16 años tuvieron el menor conocimiento de ello. El grupo de 15 años tuvo mayor conocimiento de que el condón puede ser ineficaz al usarlo en algunos encuentros casuales y por usar lubricantes adicionales oleosos, los de 17 años tuvieron el menor conocimiento (**Cuadro 15**).

Los alumnos de 18 a 21 años tuvieron mayor conocimiento de qué hacer cuando un condón se rompe, los de 16 años tuvieron el menor conocimiento de ello (**Cuadro 16**).

El grupo de 18 a 21 años tuvo mayor conocimiento de que el uso frecuente del condón no provoca esterilidad, no causa impotencia sexual, no es destinado a las personas que mantienen relaciones sexuales con sexoservidores(as), tienen mayor conocimiento de que no se previenen las ITS mediante el sexo oral o anal y que este tipo de infecciones también existen en las zonas urbanas, los de 15 años tuvieron el menor conocimiento de ello; los alumnos de 16 años supieron más respecto a que el condón no reduce la espontaneidad y el placer sexual y que el hombre no es el único que decide usarlo o no, los de 18 a 21 años tuvieron el menor conocimiento de ello.

Los alumnos de 16 años tuvieron mayor noción de que el uso o sugerencia del condón no es sinónimo de desconfianza en la relación estable, el condón no es para personas promiscuas y que existe el riesgo de contagio de ITS en las relaciones sexuales entre hombres, los de 17 tuvieron menor conocimiento de ello. Referente a que la palabra fidelidad no ofrece protección contra las ITS, los de 15 años tuvieron mayor conocimiento y los de 18 a 21 tuvieron el menor conocimiento. Los de 16 años tuvieron mayor conocimiento de que no es posible reconocer a una persona sana o con una ITS con sólo verla, de que existe el riesgo de contagio de ITS en las relaciones sexuales entre mujeres y en los inmigrantes con vida sexual activa, los de 15 años tuvieron el menor conocimiento de ello. Sin embargo, este último grupo de edad tuvo mayor conocimiento de que existe el riesgo de reinfectarse de este tipo de infecciones, de lo que el grupo de 17 años tuvo el menor conocimiento (**Cuadro 17**).



Cuadro 15. Sujetos encuestados por edad referente al ítem 19

Por qué pueden ser ineficaces los condones												
	Por el tipo de contagio de ITS que previenen (edad)				Por usar el condón tras la fecha de caducidad (edad)				Por usar un condón dañado por el lugar guardado y transportado (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	21	28	35**	6	28*	17	21	3	30**	32	34	3
No tienen conocimiento	34	34	40	3	27	45	54	6	25	30	41	6
	Por usar un condón sobreexposición a la luz solar (edad)				Por haber dañado el condón al abrir el empaque (edad)				Por usar un condón desenrollado antes de colocarse (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	19***	15	22	3	12	17	34***	3	21**	28***	28	4
No tienen conocimiento	36	47	53	6	43	45	41	6	34	34	47	5
	Por dejar espacio vacío en la punta del condón colocado (edad)				Por haber lubricación vaginal insuficiente (edad)				Por la relación inapropiada del condón con el pene (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	19	27	29**	2	21**	19	28	5	20	30*	40**	5
No tienen conocimiento	36	35	46	7	34	43	47	4	35	32	35	4
	Por la pérdida de erección durante la relación sexual (edad)				Por contracción de la musculatura vaginal en la retirada del pene (edad)				Por retirar el pene de la vagina sin sujetar el condón (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	17**	18	19	2	22**	33*	20	2	18**	18	22	4
No tienen conocimiento	38	44	56	7	33	29	55	7	37	44	53	5
	Por utilizar dos preservativos a la vez (edad)				Por no usar el condón en el contacto sexual (edad)				Por no usar el condón en algunos encuentros casuales (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	23**	22***	20	2	21	32***	29	6	26***	21	22	4
No tienen conocimiento	32	40	55	7	34	30	46	3	29	41	53	5
	Por usar lubricantes adicionales oleosos (edad)				En consumidores de drogas y bebidas alcohólicas (edad)							
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21				
Tienen conocimiento	37**	38***	34	6	32**	37***	35	4				
No tienen conocimiento	18	24	41	3	23	25	40	5				

* = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

Cuadro 16. Sujetos encuestados por edad referente al ítem 20

	Qué hacer cuando un condón se rompe (edad)			
	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	13	14	21*	4
No tienen conocimiento	42	48	54	5

* = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 17 años. Las cifras representan porcentajes.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud calcula que en todo el mundo, cada año ocurren por lo menos 111 millones de casos nuevos de ITS en menores de 25 años.¹⁰ México ocupa uno de los cinco primeros lugares en demanda de consulta en primer nivel de atención médica y las ITS se ubican entre las diez primeras causas de morbilidad y mortalidad en la población joven.² De igual manera, nuestro país tiene el mayor número de embarazos entre jóvenes de 15 a 19 años de edad.^{11,12}

Algunos estudios previos exploran sólo algunas áreas del conocimiento en temas del condón e indican que más de 90% de los encuestados conoce su eficacia en la prevención del VIH/SIDA.¹³⁻¹⁵ En esta investigación 18% conocía la eficacia del condón en la prevención de las ITS. Estos contrastes pueden deberse a que la información se enfoca generalmente a prevenir el VIH/SIDA, dejando de lado su eficacia de prevenir ITS sólo cuando el condón cubre y protege heridas, piel expuesta y fluidos infectados.

Las investigaciones coinciden en que más de 80% de los encuestados conoce la fácil disponibilidad y la obtención gratuita del condón, los altos porcentajes pueden corresponder a que esta información se promueve a gran escala para implementar su uso. Nuestra investigación revela que 50% de los sujetos conoce que el condón influye positivamente en la satisfacción sexual, en investigaciones precedentes menos de

la quinta parte tiene tal conocimiento,¹³ lo que puede deberse a que la mitad de la población cree que el condón interfiere en el placer sexual.

Alrededor de 80% de la población de este estudio desconoce que debe evitarse guardar y llevar los condones en la bolsa trasera del pantalón y en la carteras.¹⁵ Este estudio muestra que 60% no sabe que deben evitar guardar los condones en tales lugares. El conocimiento erróneo podría deberse a que se consideran lugares muy prácticos.

El 50% de los encuestados sabe cómo abrir correctamente el empaque del condón. Estudios recientes indican que proporcionar información constante y correcta resultaría en que más de 96% tenga un conocimiento correcto.

Se concuerda que sólo la tercera parte de los sujetos conoce que debe colocarse el condón antes de cualquier contacto sexual, este bajo conocimiento podría relacionarse con la creencia de que el condón debe usarse sólo en la penetración.¹⁵

El 10% de los encuestados sabe cómo y cuándo colocar el preservativo y 33% conoce cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyaculación. Diversas averiguaciones muestran que 80% tiene tal conocimiento, estos sujetos eran portadoras de VIH/SIDA y estaban capacitadas, informadas y educadas en temas de salud sexual.¹⁶

Las investigaciones coinciden en que aproximadamente la mitad de los encuestados tiende a rechazar el uso del condón por supuesta pérdida de placer sexual, más de la mitad desconoce que el condón no es para las personas promiscuas y que las ITS pueden transmitirse por el sexo oral y anal.^{15,17} Estos resultados pueden indicar que los mitos y creencias erróneas acerca del uso del condón son persistentes entre la población indígena.



Cuadro 17. Sujetos encuestados por edad referente al ítem 21

Mitos y creencias erróneas												
	El condón no provoca esterilidad (edad)				El condón no reduce la espontaneidad y el placer (edad)				El condón no es causa de impotencia sexual (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	32	41	46**	7	26**	31***	28	4	29	41*	54**	7
No tienen conocimiento	23	21	29	2	29	31	47	5	26	21	21	2
	El uso o sugerencia del condón no es sinónimo de desconfianza (edad)				El condón no provoca daños al feto durante la relación sexual (edad)				El condón no es para personas promiscuas (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	23**	28***	22	4	20	31*	42**	5	28	38	46**	7
No tienen conocimiento	32	34	53	5	35	31	33	4	27	24	29	2
	El condón no es para quienes mantienen relaciones con sexoservidores(as) (edad)				El hombre no es quien decide si usar o no el condón (edad)				La palabra fidelidad no es protección contra ITS (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	40	53*	67	9	34	46*	47***	5	32*	25***	21	2
No tienen conocimiento	15	9	8	0	21	16	28	4	23	37	54	7
	No se reconoce a una persona sana o con una ITS con sólo verla (edad)				No se previene una ITS con sexo oral o anal (edad)				Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales entre hombres (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	30	40	46**	5	16	29***	26	5	23**	38***	30	4
No tienen conocimiento	25	22	29	4	39	33	49	4	32	24	45	5
	Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales entre mujeres (edad)				Existe riesgo de reinfección de ITS (edad)				Las ITS también existen en zonas rurales (edad)			
	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21	15	16	17	18-21
Tienen conocimiento	24	29	35**	4	31	28***	21	4	31	44*	56**	8
No tienen conocimiento	31	33	40	5	24	34	54	5	24	18	19	1
	Riesgo de contagio de ITS en inmigrantes con vida sexual activa (edad)											
	15	16	17	18-21								
Tienen conocimiento	27	51	42*	7								
No tienen conocimiento	28	11	33	2								

* = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 16 años; ** = p < 0.05 al comparar los sujetos de 15 vs 17 años; *** p < 0.05 al comparar los sujetos de 16 vs 17 años.

Las cifras representan porcentajes.

La creencia y la opinión frecuentemente ignoran la realidad de las cosas, por lo que forman parte del ámbito de lo probable y de lo aparente. Diversas investigaciones sugieren que al proporcionar información constante y correcta se lograría un alto nivel de conocimiento en temas de sexualidad, por ello es fundamental generar conocimiento considerando que éste tenga su origen en la percepción sensorial, después acceda al entendimiento y concluya finalmente en la razón.^{16,17}

CONCLUSIONES

A pesar de la información proporcionada constantemente por los diversos medios de comunicación, los profesionales de salud y las instituciones académicas, un porcentaje muy bajo de los sujetos en este tipo de comunidad tiene conocimiento acerca del uso correcto del condón masculino.

REFERENCIAS

1. Catalogación por la Biblioteca de la OMS. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual 2006-2015.
2. Diario oficial. Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual, 2003;102.
3. Juárez F. Salud Reproductiva de los jóvenes: teorías y evidencia. Rabell C, Zavala-de Cosío E, ed. La fecundidad en condiciones de pobreza: una visión internacional. Instituto de Investigaciones Sociales, UNAM, México, 2002.
4. Estudio de calidad de condones. El laboratorio PROFECO, 2003;35. Disponible en: http://www.profeco.gob.mx/revista/pdf/est_04/condon04.pdf
5. Publicación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos & Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Los condones y las ETS: Hoja informativa para el personal de Salud Pública. 2013;1-3.
6. Rodríguez RG. *¿Cómo ves? El aborto*. 1ª ed. UNAM, 2014;17.
7. Secretaría de Gobernación. Boletín, Año de Octavio Paz "Conmemoración del día mundial de la población". México, 2014;1-2.
8. Quadratín (Junio de 2012). Aumentan casos de embarazos en adolescentes en Michoacán. Morelia, Michoacán. Disponible en: <http://elrostrodelamortalidadmaterna.cimac.org.mx/node/567>
9. Entrevista con el Dr. Hernando Morales F. Encargado del Centro de Salud del municipio de Nahuatzen, Michoacán (Villa Paleo MT, Entrevistador). Octubre 2014.
10. Latapí KP, Landeros AL, Chávez RC, Oliva TJ. Formación cívica y ética. En: Infecciones de Transmisión Sexual. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;92.
11. Universia. OCDE: México ocupa el primer lugar en casos de embarazos adolescentes. 2014. Disponible en:
12. <http://noticias.universia.net.mx/actualidad/noticia/2014/01/10/1074362/ocde-mexico-ocupa-primer-lugar-casos-embarazos-adolescentes.html>
13. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadística a propósito del día internacional de la juventud, 2014;9.
14. Ruiz E, Giménez C, Ballaster R. Percepción de ventajas e inconvenientes sobre el uso del preservativo en estudiantes universitarios: diferencias en función del sexo. *Jornades de Foment de la Investigació*. 2008.
15. Zamudio VR. Conocimiento y práctica de prevención de pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. 2008.
16. Forcelledo LC, Suárez LN, Tamargo BT, Conocimientos, actitudes y uso del condón masculino en la prevención del VIH/SIDA en estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas. Artículo original. *Mercadotecnia en Salud, Cuba*. 2009.
17. Orbegoso RO. Nivel de conocimientos, actitudes y habilidades, en prevención del VIH-SIDA en estudiantes universitarios. *Scientia* vol. X, Lima, Perú. 2008.
18. González HT, Rosado PA. Uso del condón en estudiantes de enseñanza técnica y profesional. *Rev Cubana Enfermer* 2000.



ANEXO 1



Uso del preservativo en alumnos del CECYTEM plantel Nahuatzen



El presente cuestionario es utilizado con fines académicos, las respuestas se mantendrán en absoluta discreción.

*Indicaciones: Tacha el inciso de la respuesta correcta de cada pregunta
Es importante que se conteste a todas las preguntas de forma verdadera*

Edad: **Sexo:** (H) (M) **Estado civil:** () Soltero () Casado () Unión libre

1. ¿Qué es el condón masculino?

- a. Es un método de barrera impermeable, en forma de funda, destinado a cubrir la totalidad del pene y mantenerse en su lugar durante las relaciones sexuales, al usarlo de forma correcta y en todas las relaciones sexuales, disminuye los riesgos de embarazos y el contagio de infecciones de transmisión sexual
- b. Es un método de barrera poroso, en forma de funda, destinado a cubrir la punta del pene y mantenerse en su lugar durante las relaciones sexuales, este método disminuye los riesgos de embarazos y el contagio de infecciones de transmisión sexual
- c. Es un método anticonceptivo de barrera, impermeable, en forma de funda, destinado a cubrir la totalidad del pene y mantenerse en su lugar durante las relaciones sexuales vaginales, impide que los espermatozoides lleguen a fecundar el óvulo
- d. No sé

2. ¿Cuál es la eficacia anticonceptiva (aproximada) que otorga el condón, al ser usado correctamente y en todas las relaciones sexuales?

- a. Tiene eficacia del 100%
- b. De 95 a 90%
- c. De 70 a 50%
- d. Ninguna eficacia
- d. No sé

3. El condón es eficaz al prevenir:

- () Las ITS, sólo cuando protege las heridas y fluidos sexuales infectados
- () Sólo las infecciones de transmisión sexual, donde el semen se encuentra infectado
- () Todo tipo de infecciones de transmisión sexual que existen
- () El condón no es eficaz, ya que no previene ninguna infección de transmisión sexual
- () No sé

4. Los condones:

Se encuentran disponibles fácilmente	F	V	No sé
Pueden obtenerse gratuitamente	F	V	No sé
No existe gran variedad	F	V	No sé
Son difíciles de desechar los condones usados	F	V	No sé
Tienen influencia positiva par la satisfacción sexual	F	V	No sé

5. El empaque primario del condón:

Puede haber caducado días antes	F	V	No sé
Puede tener algunos orificios o rasgaduras visibles	F	V	No sé
Puede estar descolorido	F	V	No sé
Debe estar completamente cerrado	F	V	No sé
Debe tener gran cantidad de aire en el interior	F	V	No sé

6. ¿Dónde es conveniente guardar los condones?

Es conveniente guardarlos en cajones	Sí	No	No sé
Es conveniente guardarlos y llevarlos en la bolsa trasera del pantalón	Sí	No	No sé
Es conveniente guardarlos y llevarlos en la cartera	Sí	No	No sé
Es conveniente guardarlos y llevarlos en los porta condones	Sí	No	No sé
Es conveniente guardarlos y llevarlos en la mochila o lapicera escolar	Sí	No	No sé
Es conveniente guardarlos y llevarlos en la guantera del automóvil	Sí	No	No sé
Es conveniente llevarlos en la bolsa de la camisa	Sí	No	No sé

7. ¿Cómo debe abrirse el empaque del condón?

- a. Se identifican las muescas que tiene cada empaque para abrirse. De no tenerlas, se identifica el lado que se abrirá y cuidadosamente, con las yemas de los dedos, se abrirá una orilla del empaque, evitando que el condón salga imprevistamente y caiga al suelo. Con las yemas de los dedos se sacará del empaque
- b. Se identifican las muescas que tiene cada empaque para abrirse. De no tenerlas, se identifica el lado que se abrirá. Para facilitar la abertura, se usarán tijeras o los dientes, abriendo una orilla y evitando que salga y caiga al suelo. Con las uñas de los dedos se retira cuidadosamente del empaque
- c. Se identifican las muescas que tiene cada empaque para abrirse. De no tenerlas, se identifica el lado que se abrirá. Con las uñas de ambas manos, se abrirá en la mitad del empaque, para que el condón quede expuesto y su retirada se facilite. Con las uñas de los dedos se sacará cuidadosamente del empaque
- d. No sé

8. Recomendaciones antes de la relación sexual:

Es conveniente tener disponible sólo un condón	Sí	No	No sé
--	----	----	-------



Se puede usar un condón si está seco, pegajoso o duro	Sí	No	No sé
El uso de alhajas no representa un riesgo en la manipulación del condón	Sí	No	No sé
Usar lubricante adicional apropiado al material del condón	Sí	No	No sé

9. ¿El condón se coloca después del contacto sexual y antes de la penetración? Sí No No sé

10. En los tipos de relación sexual:

El condón con aroma o sabor sólo se usa para el sexo oral	Sí	No	No sé
El condón normal puede usarse para el sexo anal	Sí	No	No sé
Durante la relación sexual, puede usarse un solo condón para el sexo vaginal y anal	Sí	No	No sé

11. Antes de colocarse el condón se debe:

- a. Con la yema de los dedos se toma el condón del anillo, se sopla el interior hasta identificar el lado que se desenrolla
- b. Con la yema de los dedos se toma el condón del anillo y sólo con la vista se identifica el lado que se desenrolla
- c. Se toma el condón del anillo, se desenrolla un poco el condón para identificar el lado que se coloca
- c. No sé

12. Cómo y cuándo colocar el condón

- a. Una vez que el pene está erecto, con la yema de los dedos se oprime la punta del condón, de aproximadamente un centímetro (con la finalidad de dejar un espacio vacío en la punta). Sin dejar de oprimir, se coloca el condón en la cabeza del pene y con ayuda de las yemas de los dedos de la otra mano, se desliza hasta que el condón llegue a la base del pene. Una vez colocado se deja de oprimir la punta
- b. Antes de que el pene esté erecto, con la yema de los dedos se oprime la punta del condón, del tamaño de un puño (con la finalidad de dejar un espacio vacío en la punta). Sin dejar de oprimir, se coloca el condón en la cabeza del pene y con la yema de los dedos se desliza suavemente el condón hasta llegar a la base de éste. Una vez colocado se deja de oprimir la punta
- c. El condón debe colocarse ajustado a la cabeza del pene erecto (con la finalidad de impedir que se forme un espacio vacío en la punta del condón), no importa la forma que se utilice para deslizarlo, el objetivo es que cubra desde la punta hasta la base del pene
- d. No sé

13. Si el condón se coloca de manera equivocada y no se desenrolla, ¿puede voltearse y usarse correctamente? Sí No No sé

14. Durante la relación sexual, ¿es conveniente inspeccionar el condón? Sí No No sé

15. Cuándo y cómo retirar el pene de la pareja después de la eyaculación:

- a. Poco después de eyacular, cuando el pene haya perdido la erección, con la yema de los dedos se debe sujetar la base del condón y retirar el pene de la pareja sexual
- b. Inmediatamente, después de la eyaculación, cuando el pene está aún erecto, debe sujetarse con la yema de los dedos la base del condón, para retirar el pene de la pareja sexual
- c. No se corre ningún riesgo si el condón no se sujeta para retirar el pene de la pareja, sólo debe retirarse poco después de eyacular, sin importar si el pene esté erecto o no
- d. No sé

16. Cuándo y cómo retirar el condón usado del pene:

- a. Cuando aún este erecto el pene, con una mano se toma el condón por la base y con la otra se toma del cuerpo y se desliza al mismo tiempo, hasta retirarlo completamente del pene. Una vez retirado, se presionará el anillo del condón para evitar que se derrame el semen
- b. Después de que el pene pierda su erección, debe retirarse el condón deslizándolo por la punta, hasta que casi salga del pene. Se tomará la base del condón y se retirará completamente del pene. Una vez retirado, se presionará el anillo del condón para evitar que se derrame el semen
- c. Cuando aún este erecto el pene, el condón se enrollará lentamente antes de llegar al lugar donde está almacenado el semen. Lentamente se tirará de la punta, cuidando que el líquido seminal no salga del condón
- d. No sé

17. Cómo debe manejarse el condón usado:

- a. Después de retirar el condón usado, debe bajarse todo el líquido seminal desde la base hasta la punta del condón y se anuda hasta donde se acumule todo el semen. Debe tirarse al bote de basura una vez que se ha envuelto en papel
- b. Después de retirar el condón usado es fundamental deshacerse de él, no importa si no se anuda el condón o el lugar que se deseché, el objetivo es retirarlo lo antes posible
- c. Después de retirar el condón usado, sólo debe hacer un nudo resistente en su base, se envuelve en papel higiénico y se desecha en el bote de basura
- d. No sé

18. Después de la relación sexual:

- a. Puede seguir usando el mismo condón para continuar el juego y el contacto sexual
- b. Ya no es necesario usar condón para continuar el juego y el contacto sexual, sólo si vuelve a haber penetración
- c. Debe colocar un condón nuevo si se continúa con el juego y contacto sexual
- d. No sé

19. Los condones pueden ser ineficaces:

Por el tipo de contagio de ITS que no previenen	Sí No No sé
---	-------------



Por usarlos tras la fecha de caducidad	Sí	No	No sé
Por usarlos cuando se guardaron y transportaron en bolsas del pantalón, carteras o mochilas	Sí	No	No sé
Por usarlos cuando el empaque del condón está descolorido	Sí	No	No sé
Por usarlos cuando el empaque fue abierto con tijeras, dientes o uñas	Sí	No	No sé
Por usarlos cuando el condón se desenrolló antes de usarlo	Sí	No	No sé
Por dejar un espacio vacío en la punta del condón colocado	Sí	No	No sé
Por no haber suficiente lubricación vaginal natural	Sí	No	No sé
Por el tamaño inadecuado del condón en relación con el pene	Sí	No	No sé
Por perder la erección durante la relación sexual	Sí	No	No sé
Al haber contracción en la musculatura vaginal durante la retirada del pene	Sí	No	No sé
Por retirar el pene de la pareja sexual sin sujetar la base del condón	Sí	No	No sé
Al usar dos preservativos a la vez (dos masculinos o un masculino y un femenino)	Sí	No	No sé
Por usar el condón sólo para la penetración	Sí	No	No sé
Al no usarlo en algunos encuentros sexuales casuales	Sí	No	No sé
Por usar lubricantes adicionales oleosos	Sí	No	No sé
En consumidores de drogas y bebidas alcohólicas	Sí	No	No sé

20. ¿Qué hacer si un condón se rompe?

Retirarse inmediatamente de la pareja sexual	Sí	No	No sé
Si se desea continuar con el acto sexual, no debe usarse un nuevo condón	Sí	No	No sé
Considerar la toma de anticonceptivos orales de emergencia en menos de 72 horas	Sí	No	No sé
En caso de tener o sospechar de una ITS, la pareja debe acudir al médico	Sí	No	No sé

21. Mitos y creencias del condón, ETS y embarazos

El condón provoca esterilidad	Sí	No	No sé
El condón reduce la espontaneidad y el placer	Sí	No	No sé
El condón es causa de impotencia sexual en el hombre	Sí	No	No sé
El uso o sugerencia del condón es sinónimo de desconfianza en la pareja estable	Sí	No	No sé
En la mujer embarazada el condón provoca daño al feto durante la relación sexual	Sí	No	No sé
El condón es sólo para las personas promiscuas (múltiples parejas sexuales y casuales)	Sí	No	No sé

El condón es sólo para personas que mantienen relaciones con sexo-servidores(as)	Sí	No	No sé
El hombre es quien decide usar o no el condón	Sí	No	No sé
La palabra fidelidad es sinónimo de protección contra ITS	Sí	No	No sé
Usar dos condones (un condón masculino y uno femenino o dos condones masculinos) al mismo tiempo, dan doble protección	Sí	No	No sé
Se puede identificar a una persona sana o con una ITS, con sólo verla	Sí	No	No sé
Se previenen las ITS con el sexo oral o anal	Sí	No	No sé
Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales entre hombres sin protección	Sí	No	No sé
Existe riesgo de ITS en relaciones sexuales entre mujeres sin protección	Sí	No	No sé
Existe el riesgo de reinfección de las ITS	Sí	No	No sé
Las ITS sólo existen en las ciudades, en las zonas rurales no se corre el riesgo de contagio	Sí	No	No sé
Existe riesgo de contagio de ITS en inmigrantes con vida sexual activa	Sí	No	No sé

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

NUEVO

Kastandi que es **duloxetina**, es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que **incrementa en forma efectiva la neurotransmisión** en el SNC.

Kastandi
está indicado en:

- 1 El tratamiento de la **depresión**.
- 2 El tratamiento de la **ansiedad**.
- 3 El tratamiento de estados de **dolor crónico** asociados con fibromialgia.

Exea

Senosiain®



Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos

Jaimes-Vélez AM¹, Solís-Ayala E²

Resumen

ANTECEDENTES: las infecciones urinarias causadas por bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un problema mundial de salud pública.

OBJETIVO: determinar si existe relación entre el tratamiento antibiótico previo y el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio piloto de tipo transversal, analítico, en el que se revisaron los casos de infección de vías urinarias en pacientes diabéticos atendidos en el Nuevo Sanatorio Durango. Se compararon dos grupos según el resultado del urocultivo de ingreso. Se recolectaron datos tomando en cuenta el antecedente de tratamiento antibiótico, cifra de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), antecedente de hospitalización, si había antecedente de catéter urinario (sonda Foley) y diagnóstico de enfermedad renal crónica.

RESULTADOS: se incluyeron 103 pacientes: 49 con *E. coli* y 54 con *E. coli* BLEE. Se encontró mayor asociación con infecciones urinarias productoras de BLEE en individuos de 68 ± 14.04 años en comparación con la edad de 49 ± 12 años en los sujetos con infecciones urinarias no productoras de BLEE. Se calculó razón de momios para cada uno de los rubros, se encontró asociación estadísticamente significativa por medio de χ^2 ($p < 0.05$) calculando una razón de momios de 10.2 para el antecedente de administración de antibiótico y de 2.97 para el diagnóstico de enfermedad renal crónica y para el aislamiento de *E. coli* productora de BLEE.

CONCLUSIÓN: existe asociación de la administración previa de tratamiento antibiótico y la existencia de enfermedad renal crónica con el aislamiento *E. coli* BLEE en infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: *E. coli* productora de BLEE, antibióticos, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus.

¹ Residente de cuarto año. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Internista.

Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

Recibido: 3 de febrero 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Jaimes-Vélez AM, Solís-Ayala E. Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):605-611.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1556>

Med Int Méx. 2017 September;33(5):605-611.

Previous administration of antibiotic as factor related to urinary infection due to *E. coli* producers of ESBL of community origin in diabetic patients.

Jaimes-Vélez AM¹, Solís-Ayala E²

Abstract

BACKGROUND: Urinary tract infections caused by gram-negative bacilli producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are a global public health problem.

MATERIAL AND METHOD: An analytical, cross-sectional, pilot study was carried out in Nuevo Sanatorio Durango, Mexico City, in which the cases of urinary tract infection in diabetic patients were reviewed. Two groups were compared depending on the result of the urinary culture. Data were collected taking into account the antecedent of antibiotic treatment, glycosylated hemoglobin (Hb1Ac), history of hospitalization, history of urinary catheter (Foley catheter) and diagnosis of chronic kidney disease.

RESULTS: There were included 103 patients, divided according to the result of the urinary culture: *E. coli* (n = 49) and *E. coli* ESBL (n = 54). We found a greater association with ESBL-producing urinary tract infections in individuals aged 68 ± 14.04 years. We calculated odds ratios for each of the items, finding a statistically significant association by means of χ^2 test ($p < 0.05$), calculating an OR of 10.2 with the antecedent of antibiotic use and a OR of 2.97 with the diagnosis of chronic kidney disease, when there was isolation of *E. coli* producing ESBL.

CONCLUSION: There is an association between the use of antibiotic treatment and the presence of chronic kidney disease with *E. coli* ESBL isolation in community-acquired infections in diabetic patients.

KEYWORDS: *E. coli* producer of extended-spectrum beta-lactamases; antibiotics; chronic kidney disease; diabetes mellitus

¹ Residente de cuarto año. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Internista.

Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

Correspondence

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

ANTECEDENTES

La infección de las vías urinarias es una de las causas más frecuentes de búsqueda de atención médica en nuestro medio, el espectro clínico

consta de infecciones bajas (uretritis, cistitis, prostatitis) y altas (pielonefritis). La incidencia anual de infección de las vías urinarias no complicada en mayores de 18 años se estima en 12.6% en mujeres y en 3% en hombres.¹



En el medio comunitario la bacteriología de las infecciones de las vías urinarias es hasta cierto grado predecible, y aunque diversas especies pueden ser la causa, la mayor parte de las infecciones en todas las poblaciones son producidas por bacterias gramnegativas y anaerobias facultativas; hasta en 80% de las infecciones no complicadas se aísla *E. coli*.²

Los mecanismos por los que las bacterias crean resistencia a los betalactámicos están mediados típicamente por cambios en las proteínas de anclaje de penicilinas o por medio de la producción de enzimas que hidrolizan los antibióticos (betalactamasas), este último es el encontrado con más frecuencia en las bacterias gramnegativas.³

Las betalactamasas de amplio espectro (BLEE) son enzimas que generan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona), así como a los monobactámicos (aztreonam) sin afectar a las cefamicinas (cefotaxina y cefotetan) o a los carbapenémicos (meropenem, imipenem).⁴

La identificación de betalactamasas de espectro extendido se reportó en Latinoamérica por primera vez en 1989, en Argentina, y desde entonces se han identificado varias enzimas de este grupo. Las infecciones por *E. coli* con BLEE han experimentado importantes cambios epidemiológicos en los últimos tiempos, con aumento en la prevalencia de más de 30% en Latinoamérica, asimismo, cobra importancia el número de pacientes colonizados procedentes de la comunidad.⁵

El estado de portador fecal asintomático de patógenos resistentes a antibióticos en humanos y animales predispone a mayor contaminación de los alimentos y suministro de agua para completar un ciclo de transmisión. Entre los factores de riesgo con mayor peso para la colonización

fecal de individuos sanos está la administración de antimicrobianos, que afectan la biota intestinal habitual.⁶

Las bacterias gramnegativas resistentes se transmiten fácilmente entre las personas en diversos ámbitos de la comunidad a través del agua, saneamiento, higiene y alimentos. En el medio urbano y rural la diseminación de microorganismos resistentes puede ocurrir por migración humana, hacinamiento, contaminación de aguas residuales y aguas subterráneas sin tratar.⁶

En Latinoamérica se reúnen circunstancias que permiten la colonización de estos microorganismos, por lo que se ha sustentado una epidemiología dinámica de las infecciones por gramnegativos en el ámbito ambulatorio durante los últimos 15 años. En particular, existe incidencia creciente de infecciones adquiridas en la comunidad causadas por enterobacterias resistentes a múltiples fármacos, lo que es un importante problema de salud pública. La presencia de betalactamasas de espectro extendido en México se ha reportado en 56% para *K. pneumoniae* y en 28% para *E. coli*, los subtipos más frecuentes son TLA-1, SHV-5 y SHV-12. Durante el periodo comprendido entre 2005 y 2010 se aisló incluso 16% de *E. coli* con BLEE en pacientes ambulatorios.⁶

La diseminación de estos elementos genéticos móviles, principalmente mediada por plásmidos de conjugación, así como la dispersión de clonas específicas han sido responsables del incremento de betalactamasas de espectro extendido, incluyendo la cefotaxima, a la par se ha encontrado corresponsabilidad a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol.⁷

El riesgo de infección de las vías urinarias es mayor en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos, con mayor riesgo de pielonefritis. El microbiológico más común en esta población

es *E. coli*. Además, se ha encontrado asociación de incluso 50% con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor o igual a 8%.⁸

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes se asocian con estancias hospitalarias prolongadas, mayores tasas de fracaso terapéutico, aumento en la mortalidad y de los costos derivados de la atención clínica que amenazan la sostenibilidad de cualquier sistema de salud.⁹

Este estudio tiene como objetivo primario determinar si existe relación entre el tratamiento antibiótico previo y el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los objetivos secundarios son: determinar si existe relación entre el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso y la existencia de diabetes mellitus descontrolada y si hay diferencia entre las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo de *E. coli* BLEE vs no BLEE, así como determinar si existe relación entre el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso y la existencia de enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico, basado en la revisión de casos de infección de vías urinarias en el Nuevo Sanatorio Durango de enero de 2015 a julio de 2016. Se consideró estudio piloto, por lo que no se estimó un número mínimo de muestra.

Se recolectaron datos tomando en cuenta únicamente urocultivos de ingreso, tratamiento antibiótico previo, cifra de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), antecedente de hospitalización, antecedente de catéter urinario (sonda Foley) y diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Se consideró diabetes mellitus tipo 2 descontrolada un valor de hemoglobina glucosilada

mayor a 7%.¹⁰ Para la toma de antibiótico previo se estableció el punto de corte de dos meses antes de la toma del urocultivo, hospitalización previa también con punto de corte de dos meses antes y colocación de sonda Foley en los dos meses previos a la toma. Para el diagnóstico de enfermedad renal crónica se tomó en cuenta si el paciente tenía ese diagnóstico en su expediente o su última cifra de creatinina sérica era igual o mayor a 1.6 mg/dL.

Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la relación estadística entre las variables se ocupó χ^2 y para determinar si había diferencia estadística entre las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo *E. coli* BLEE vs no BLEE se ocupó prueba t de Student. Se calculó la razón de momios (OR) para cada rubro. El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

Se tomaron en cuenta para el estudio dos poblaciones de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus e infección de vías urinarias, con aislamiento de *E. coli* BLEE en 54 pacientes y *E. coli* sensible en 49 pacientes. Se analizaron los posibles factores asociados en ambas poblaciones con los siguientes resultados: edad promedio de 68 ± 14.04 y 49 ± 12 años; predominio de género femenino con 63 y 82%, administración previa de antibiótico: 54 y 10% y antecedente de enfermedad renal crónica en 46 y 22%; lo anterior en la población con *E. coli* BLEE y *E. coli* sensible, respectivamente (**Cuadro 1**). Se calculó el vínculo de tales factores con el aislamiento de *E. coli* BLEE por medio de χ^2 ; se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) en los rubros de: control de hemoglobina glucosilada (OR 1.92), administración previa de antibiótico (OR 10.2) y enfermedad renal crónica (OR 2.97). **Cuadro 2**



Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes

	<i>E. coli</i> BLEE, n = 54	<i>E. coli</i> no BLEE n = 49
Edad (años), media ± desviación estándar	68 ± 14.04	49 ± 12
Masculino	20 (37%)	9 (18%)
Femenino	34 (63%)	40 (82%)
Hb1Ac (%), media ± desviación estándar	8.53 ± 2.20	8.01 ± 2.27
Antibiótico previo	29 (54%)	5 (10%)
Sonda Foley	17 (31%)	15 (31%)
Hospitalización previa	21 (39%)	11 (22%)
Enfermedad renal crónica	25 (46%)	11 (22%)
Creatinina (mg/dL)	2.43	1.55

Cuadro 2. Factores asociados con aislamiento de *E. coli* BLEE

	Razón de momios	p
Hb1Ac en control	1.92	< 0.05*
Antibiótico previo	10.2	< 0.05*
Sonda Foley	1.04	= 0.924*
Hospitalización previa	2.19	= 0.072*
Enfermedad renal crónica	2.97	< 0.05*
Hb1Ac BLEE vs Hb1Ac no BLEE		= 0.238 [†]

* χ^2 ; [†] t de Student.

DISCUSIÓN

En los resultados mostrados encontramos como diferencias demográficas principalmente la edad y el género. Hubo mayor asociación con infecciones urinarias productoras de BLEE en individuos de 68 ± 14.04 años en comparación con 49 ± 12 años en los sujetos con infecciones urinarias no productoras de BLEE. Además, se encontró que en comparación con la bibliografía revisada,¹¹ la frecuencia de infecciones por organismos resistentes en nuestra población es mayor en el género femenino (63 y 82%) que en el masculino (37 y 18%) en cepas productoras de BLEE y no productoras, respectivamente

Captó nuestra atención la frecuencia de *E. coli* BLEE en los urocultivos de ingreso (infección adquirida en la comunidad), por lo que se planteó la hipótesis de que el tratamiento antibiótico previo corresponde con la existencia de este microorganismo, lo que nos llevó a relacionar esta enfermedad con algunos factores usuales en nuestra población que confirieran mayor probabilidad de organismos productores de betalactamasas.

Se encontró que efectivamente el tratamiento antibiótico en los dos meses previos se relaciona con 9.2 veces más la probabilidad de encontrar *E. coli* BLEE en el urocultivo de ingreso ($p < 0.05$). Lo anterior sin importar si el tratamiento prescrito fue en específico para el tratamiento de infección urinaria (por ejemplo, profilaxis en cirugía, infección respiratoria alta), por lo que se recomienda que se insista en este rubro en la anamnesis del paciente con sospecha de proceso infeccioso urinario al ingreso o, si es posible, revisar hoja de egreso en la valoración inicial.

Como objetivos secundarios se buscó la relación de diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, con base en las metas establecidas por la ADA¹² respecto a hemoglobina glucosilada; se encontró que la hemoglobina glucosilada mayor a 7% sólo representa aumento en la relación de presentación de 0.92 veces, sin significación estadística, a su vez, se contrastó la diferencia de las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo con *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE, sin demostrar diferencia estadísticamente significativa, por lo que en nuestra población de estudio las cifras de hemoglobina glucosilada no tuvieron relación con el hallazgo de *E. coli* BLEE, en contraste con los hallazgos en el estudio realizado por Aswani y su grupo,⁸ en el que se identificó mayor prevalencia (87%) de infección de las vías urinarias en pacientes diabéticos con cifras de hemoglobina glucosilada mayor de 6.5%.

Como parte de los objetivos secundarios se buscó la relación con hospitalización previa, que fue sólo 1.19 veces mayor sin significado estadístico, lo mismo en el rubro de sonda Foley, que fue la que menos relación tuvo en nuestro estudio con la infección por *E. coli* BLEE, lo que contrasta con otros estudios,^{10,13} en los que se demuestra que la sonda Foley confiere mayor riesgo de infección por este tipo de microorganismos. De igual manera, el control glucémico estricto no tuvo relación con el riesgo de padecer infección de las vías urinarias por *E. coli* BLEE.

Fue de relevancia que la enfermedad renal crónica (que definimos como el diagnóstico previo o creatinina de ingreso mayor a 1.6 mg/dL) se correlacionó de manera positiva con el aislamiento de estas bacterias productoras de betalactamasas, y fue 1.97 veces mayor que en los pacientes sin enfermedad renal crónica, relación estadísticamente significativa, por lo que debe ser otro punto crítico a determinar en el interrogatorio inicial del paciente, porque esta población está en riesgo de colonización por bacterias con mecanismos de resistencia.

No se compararon las medias de creatinina en ambos grupos debido a que el comportamiento de la población con enfermedad renal crónica obedecía a una distribución no paramétrica por los pacientes con cifras de creatinina mayor que recibían tratamiento sustitutivo de la función.

Nos parece importante resaltar estos hallazgos porque con frecuencia encontramos los factores antes descritos al ingreso de pacientes con diabetes mellitus. Por lo que el riesgo de encontrarnos con un bacteria con mecanismos de resistencia es mayor y se debe tomar en cuenta para la elección adecuada del tratamiento antimicrobiano inicial, con lo que se reduce la morbilidad y los días de hospitalización. En este sentido coincidimos con otros estudios realizados por

Kanafani y su grupo,⁹ en los que se demuestra que la administración de antibiótico previo al ingreso implica, incluso, 13.7 veces más riesgo de infecciones por microorganismos con BLEE, que si bien la población es diferente a la nuestra, tanto en origen étnico y en prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, es consistente con nuestro hallazgo.

CONCLUSIONES

En este estudio logramos demostrar que existe asociación entre el antecedente de antibiótico y el aislamiento de *E. coli* con BLEE en infecciones de las vías urinarias adquiridas en la comunidad. Aunque es un estudio pequeño, de tipo piloto y sin distribución al azar, consideramos que realizar estudios similares a gran escala puede tener implicaciones en la detección de otros factores, no evaluados en este estudio, que influyan en el tratamiento oportuno, así como en la disminución de complicaciones por hospitalización prolongada. Con la identificación de factores de riesgo, la prescripción juiciosa de antimicrobianos en la comunidad y en el medio hospitalario, seremos capaces de detener la diseminación de organismos resistentes a múltiples fármacos en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology* 2010;7(12):653-660.
2. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(Suppl. 1A):1S-4S.
3. Curello J, MacDougall C. Beyond susceptible and resistant, part II: Treatment of infections due to Gram-negative organisms producing extended-spectrum β -lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(3):156-164.
4. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015. ISBN 1-56238-989-0.
5. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):154-158.



6. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiology and Infection* 2013;141(12):2459-2472.
7. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol* 2012;3:110.
8. Aswani SM, Chandrashekar UK, Shivashankara KN, Pruthvi BC. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australas Med J* 2014;7(1):29-34.
9. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005;33(6):326-32.
10. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S39-46.
11. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):682-690.
12. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2013;18(4).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Viravir

Sensación **que alivia**

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



1 DÍA

150 mg/día

3-7 DÍAS

300 mg/día

10-15 DÍAS

600 mg/día

Es seguro, eficaz
y bien tolerado.

Sensación
que alivia



VIRA-401-15



Prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico

Bello-Hernández Y¹, García-Valdés L¹, Cruz S¹, Pérez D¹, Vega D², Torres E², Fernández R², Arenas R³

Resumen

ANTECEDENTES: *Malassezia* spp es un saprófito de la piel, relacionada con diversas afecciones cutáneas, se ha reportado frecuencia elevada en pacientes con inmunosupresión.

OBJETIVO: determinar la prevalencia de *Malassezia* spp en individuos con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio abierto, observacional, descriptivo y transversal, efectuado en pacientes voluntarios que participaron en la 24ª Carrera Nacional del Paciente con Diabetes el 15 de octubre de 2016 en la Ciudad de México, en quienes se realizó toma de glucemia capilar preprandial y hemoglobina glicosilada, así como pesquisa de *Malassezia* spp mediante frotis de la región malar, teñido con azul de metileno.

RESULTADOS: se incluyeron 49 pacientes con diabetes mellitus tipo 2; hubo predominio de 31 pacientes sin buen control glucémico (67%) en comparación con 16 pacientes controlados (33%). Los frotis con levaduras escasas (+) estuvieron presentes en 21 (59%) pacientes sin control y en 7 (41%) pacientes con control; los frotis con cantidad de levaduras moderada (++) se observaron en 7 (74%) pacientes sin control y en 5 (26%) pacientes con control; los frotis con levaduras abundantes estuvieron presentes en 7 (63%) pacientes sin control y en 2 (37%) pacientes con control.

CONCLUSIÓN: en nuestro estudio la prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 100%, con menor número de levaduras en los que tenían control glucémico adecuado, lo que puede indicar que la posibilidad de tener esta levadura aumenta con el descontrol glucémico y probablemente denota el grado de inmunosupresión en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, *Malassezia* spp, hemoglobina glucosilada, HbA1c, control glucémico.

¹ MPSS, Sección de Micología.

² Médico adscrito, Sección de Micología.

³ Jefe de la Sección de Micología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS, Ciudad de México.

Recibido: 8 de marzo 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Roberto Arenas
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Bello-Hernández Y, García-Valdés L, Cruz S, Pérez D y col. Prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):612-617. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1557>



Med Int Méx. 2017 September;33(5):612-617.

Prevalence of *Malassezia* spp in type 2 diabetes mellitus according to glycemic control.

Bello-Hernández Y¹, García-Valdés L¹, Cruz S¹, Pérez D¹, Vega D², Torres E², Fernández R², Arenas R³

Abstract

BACKGROUND: *Malassezia* spp is a saprophyte of the skin, related to diverse cutaneous affections, and has been reported a high frequency in patients with immunosuppression.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of *Malassezia* spp in individuals with type 2 diabetes mellitus according to glycemic control.

MATERIAL AND METHOD: An open, observational, descriptive and cross-sectional study was performed in volunteer patients who participated in the 24th National March of the Patient with Diabetes in Mexico City on October 15, 2016; where preprandial capillary glycemia and glycosylated hemoglobin were taken. We took a scraping of the malar region skin to find *Malassezia* spp, smears stained with methylene blue.

RESULTS: A total of 49 patients with type 2 diabetes mellitus were included; there were a predominance of 31 patients without glycemic control (67%) in comparison with 16 controlled patients (33%). Smears with low yeast (+) were present in 21 (59%) uncontrolled patients and in 7 (41%) controlled patients; smears with a moderate amount of yeast (++) were present in 7 (74%) uncontrolled patients and in 5 (26%) controlled patients; smears with abundant yeasts were present in 7 (63%) uncontrolled patients and in 2 (37%) controlled patients.

CONCLUSION: In our study the prevalence of *Malassezia* spp in patients with type 2 diabetes mellitus was of 100%, with a lower number of yeasts in patients with adequate glycemic control; this can indicate that the possibility of presenting this yeast increases with bad glycemic control and probably denotes the degree of immunosuppression in these patients.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; *Malassezia* spp; glycosylated hemoglobin; HbA1c; glycemic control

¹ MPSS, Sección de Micología.

² Médico adscrito, Sección de Micología.

³ Jefe de la Sección de Micología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Roberto Arenas
rarenas98@hotmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno crónico del metabolismo que se caracteriza por hiperglucemia causada por un déficit absoluto o relativo de insulina.¹

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) del total de la población de adultos en México, 9% (IC95% 8.79-9.54%) reportó tener diagnóstico previo de diabetes por un médico, lo que equivale a 6.4 millones de personas, por lo que constituye un problema de salud pública.²

En su etapa inicial no produce síntomas; cuando se detecta tardíamente y no se trata de manera adecuada, ocasiona complicaciones de salud graves, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, insuficiencia renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura.³ Se estima que la esperanza de vida de individuos con diabetes se reduce entre 5 y 10 años.⁴

En la actualidad, la hemoglobina glucosilada (HbA1) es la mejor prueba disponible que muestra el control glucémico del paciente con diabetes mellitus.⁵ La HbA1 se relaciona estructuralmente con la hemoglobina del adulto, pero con una molécula de glucosa adherida a la vaina terminal de la cadena beta. La glucosilación es un proceso irreversible, no enzimático, que depende de las concentraciones de glucosa y de la duración de la exposición de los eritrocitos a la glucosa. Ahora bien, la HbA1 se forma continuamente durante los 120 días del eritrocito, por ello, una simple medición de esta hemoglobina refleja el promedio de glucosa durante los últimos tres meses.⁶ La HbA1 tiene varias fracciones (HbA1a, HbA1b y HbA1c) y, de ellas, la más estable, la que tiene una unión con la glucosa más específica, es la fracción HbA1c;⁷ cada 1% de aumento corresponde a una variación de 35 mg/dL de glucemia media.⁸

La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo de casi todos los órganos del cuerpo, en especial los ojos, los riñones, el corazón y los vasos sanguíneos.⁹ La piel no es la excepción y las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus son numerosas y variadas; se estima que 30% de los pacientes diabéticos tiene algún tipo de afectación cutánea,¹⁰ según algunos autores, incluso de 100% durante el curso de la misma (se consideran complicaciones cutáneas la vasculopatía y neuropatía diabéticas), por lo que tiene importancia clínica considerable.¹¹

En presencia de hiperglucemia, con déficit de insulina, la glucosa seguirá vías no insulino-dependientes: a) vía de los polioles, b) autooxidación de los azúcares con producción exagerada de los radicales libres y c) glucosilación no enzimática de las proteínas. Todo esto ocasiona hipoxia y alteraciones en la calidad de las membranas basales,¹² lo que disminuye la resistencia de la barrera cutánea.

Malassezia spp es un saprófito de la piel y se ha asociado con varias enfermedades cutáneas, como pitiriasis versicolor, foliculitis, dermatitis atópica, pustulosis cefálica neonatal, psoriasis y dermatitis seborreica,¹³ esta última con frecuencia elevada en pacientes inmunosuprimidos (infección por VIH-SIDA).¹⁴

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de *Malassezia* spp en la piel de la cara de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio abierto, descriptivo, observacional y transversal, efectuado en pacientes con diabetes mellitus 2 que participaron en la 24ª Carrera Nacional del Paciente con Diabetes, realizada en la Ciudad de México el 15 de octubre de 2016 y que voluntariamente se acercaron al módulo de Micología. Se registraron: sexo, edad, años de evolución con diabetes mellitus 2, comorbilidades, glucemia capilar preprandial y hemoglobina glucosilada; los pacientes se exploraron para la búsqueda de lesiones en la piel de la cara. Posteriormente, se realizó un raspado superficial en la región malar con una hoja de bisturí, colocando la muestra sobre una laminilla, que se fijó y tiñó con azul de metileno a 0.05% durante un minuto y se observó con microscopía de luz (100x) con aceite de inmersión. Se utilizó una escala de +, ++ y +++ (cantidad escasa, moderada y abundante, respectivamente) para cuantificar las levaduras de *Malassezia* spp.

La determinación del control glucémico se realizó con base en la cifra de HbA1c, comparada con las metas recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su guía 2017. Los parámetros fueron los siguientes: los pacientes en control glucémico fueron los que tenían HbA1c menor de 6.5% con diabetes de corta evolución, en tratamiento con modificaciones del estilo de vida o metformina exclusivamente y sin enfermedad cardiovascular; o HbA1c menor de 8% con complicaciones microvasculares o macrovasculares, comorbilidades extensas, diabetes de larga evolución y con politratamiento farmacológico que incluía insulina.¹⁵

RESULTADOS

Se incluyeron 49 pacientes con diabetes mellitus 2, con predominio del sexo femenino (69%), la edad varió entre 46 y 85 años, con mediana de 63 años. La evolución promedio de la diabetes fue de 17 años. Las comorbilidades encontradas fueron: hipertensión arterial sistémica en 31 pacientes (63%), enfermedad renal crónica en 4 pacientes (8%) e hipotiroidismo en 4 pacientes (8%). No se encontraron lesiones en la piel de la cara en ningún paciente.

En relación con el control de la diabetes mellitus 2, predominaron los pacientes sin control glucémico: 31 pacientes (67%), en comparación con 16 pacientes controlados (33%). La cifra máxima de glucemia preprandial fue de 265 mg/dL, la cifra mínima de 75 mg/dL; con promedio de 138.3 mg/dL. La cifra máxima de HbA1c fue de 11.8% y la menor de 5.6%, con promedio de 7.8%. Los 49 pacientes estudiados tuvieron frotis positivos para *Malassezia* spp (**Figura 1**), con las siguientes frecuencias: 28 (57%) pacientes con levaduras escasas (+), 12 (25%) pacientes con levaduras en cantidad moderada (++) y 9 (18%) con levaduras abundantes (+++). **Figura 2**

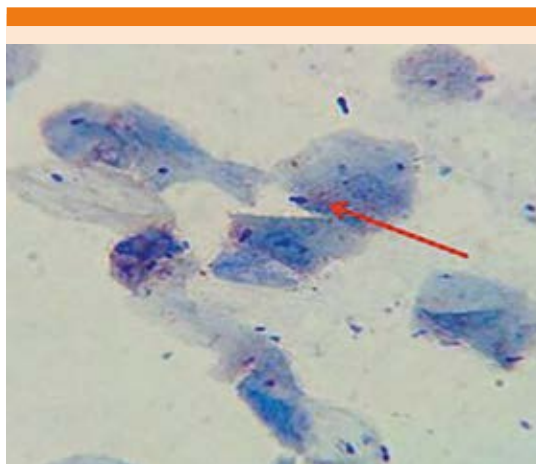


Figura 1. Frotis teñido con azul de metileno a 0.05%. Microscopia de luz (100x) con levaduras de *Malassezia* spp.

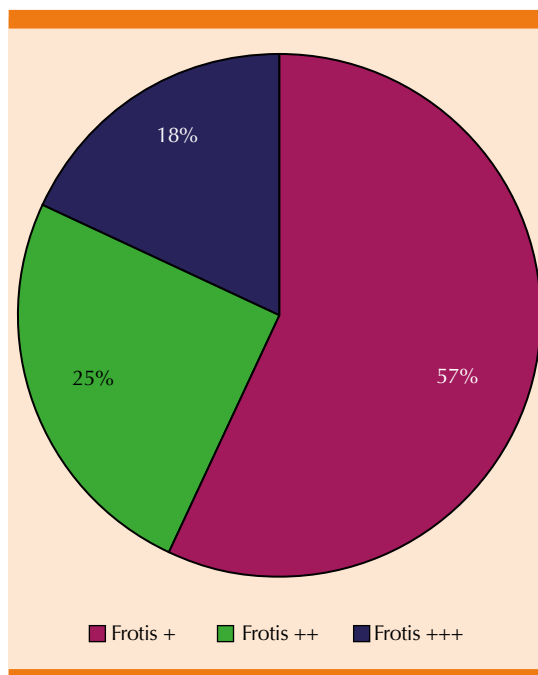


Figura 2. Distribución de los frotis positivos a *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los frotis con levaduras escasas (+) se observaron en 21 (59%) pacientes sin control y en 7 (41%)

pacientes con control; los frotis con levaduras en cantidad moderada (++) estuvieron presentes en 7 (74%) pacientes sin control y en 5 (26%) pacientes con control; los frotis con levaduras abundantes se observaron en 7 (63%) pacientes sin control y en 2 (37%) pacientes con control (Figura 3).

DISCUSIÓN

En este estudio se evidencia que existe un alto porcentaje de diabéticos tipo 2, con predominio de género femenino (69%) en comparación con el género masculino (31%), dato que concuerda con la ENSANUT 2012 en la que se reportó un porcentaje de 8.6% (IC95% 8-9.2%) entre los hombres y de 9.6% (IC95% 9.13-10.2%) entre las mujeres.¹⁶

La hipertensión arterial sistémica se manifiesta en 20% de la población general, pero afecta hasta

50% de las personas con diabetes mellitus tipo 2,¹⁶ como se demostró en los individuos participantes de nuestro estudio (63%); en cuanto a la enfermedad renal crónica y su prevalencia en pacientes diabéticos, se obtuvo una prevalencia menor (8%) a la encontrada (34%) en el estudio de Calvo-Vázquez y colaboradores en 2015.¹⁷ El análisis realizado por Vázquez y su grupo en 2013 describe que 28% de una población en Ecuador tiene hipotiroidismo asociado con diabetes mellitus tipo 2,¹⁸ cifra superior a la demostrada en nuestro estudio (8%).

El porcentaje elevado (67%) de los pacientes sin control indica el mal apego al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuya consecuencia a futuro son las complicaciones en vasos sanguíneos y nervios periféricos y secundariamente los órganos irrigados o inervados por ellos.^{4,9,10,16-19}

Tello-Ibáñez y su grupo,²⁰ en 2016, realizaron un estudio con la finalidad de determinar la relación existente entre la dermatitis seborreica y *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reportando la presencia de esta levadura en 41%; en comparación con el 100% de prevalencia encontrada en nuestro estudio. *Malassezia* spp se ha encontrado en un amplio rango de porcentajes en individuos sanos (desde 31 a 91%),²⁰ lo que es esperado al ser un saprófito de la piel. No existen estudios que reporten la existencia de *Malassezia* spp de acuerdo con el control glucémico en individuos con diabetes mellitus tipo 2, y es interesante encontrar que los pacientes sin control tuvieron frecuencia mayor de *Malassezia* en las tres escalas utilizadas, lo que puede justificarse por el estado de inmunodepresión de estos pacientes.

Asimismo, *Malassezia* spp se asocia con diversas enfermedades cutáneas, como: pitiriasis versicolor, foliculitis, dermatitis atópica, pustulosis cefálica neonatal, psoriasis y dermatitis seborreica, y si estos pacientes tienen esta levadura

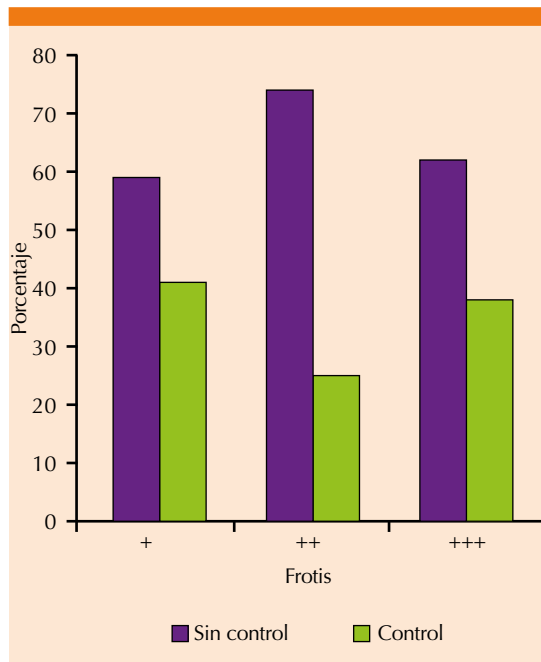


Figura 3. Prevalencia de frotis positivos a *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico.



en altos porcentajes, se puede inferir que sean más susceptibles a padecer esas afecciones.^{13,21-23}

CONCLUSIÓN

Se considera que *Malassezia* spp es un saprófito de la piel. En nuestro estudio la prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 100%, con un número menor de levaduras en los que tienen control glucémico adecuado, lo que puede indicar que la posibilidad de tener esta levadura aumenta con el descontrol glucémico y probablemente denota el grado de inmunosupresión en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Zaballos DP. Manifestaciones cutáneas de la diabetes. Rev Med Integ Junio 2001;38(1):38-42.
- Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Rev Salud Publica Mex 2013;55 supl 2:S129-S136.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am 2004;88(4):787-835.
- Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner I, Morris A. ABC of vascular disease: Vascular complications of diabetes. BMJ 2000;320(7245):1062-1066.
- Pereira O, Palay M, Rodríguez A, Neyra R, Chia M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. MEDISAN 2015;19(4):555.
- García FJ. Utilización de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes. Cad Aten Primaria 2009;16:228-229.
- Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. JAMA 1999;281:1203-1210.
- Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez-Bahamon LM, Mesa-Suárez D, Ramírez-Puerta BS. Hemoglobina glicosilada A1c vs glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. Rev Salud Pub 2011;13(6):980-989.
- Mediavilla-Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN 2001;27:132-145.
- Pérez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1994;30:519-531.
- Timshina DK, Thappa DM, Agrawal A. A clinical study of dermatoses in diabetes to establish its markers. Indian J Dermatol 2012;57:20-25.
- Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2007;26:76-86.
- Hernández-Hernández F. El género *Malassezia* y patologías asociadas. Actualidades en Micología Médica. México: Fac Med UNAM 2004;143-157.
- Bergbrant IM, Faergemann J, Voog E, Löwhagen GB. *Pityrosporum ovale* and seborrhoeic dermatitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative men. Quantitative cultures and serological studies. J Europ Acad Dermatol Venereol 1996;6:147-151.
- American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S48-S56.
- Roses M, Rosas-Guzmán J. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Organización Mundial de la Salud, 2006;14:56-59.
- Calvo-Vázquez I, Sánchez-Luna O, Yáñez-Sosa AL. Prevalencia de enfermedad renal crónica no diagnosticada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria a la salud. Med Int Méx 2015;31:41-49.
- Vázquez Aguirre MV, Rojas J, Bermúdez V. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja-Ecuador. Revista Latinoamericana de Hipertensión 2013;8(4):95-102.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX) 2012;1:108-112.
- Tello-Ibáñez OO, Fabián-San Miguel G, Arenas R, Guevara-Cervantes JF, Fernández R. Dermatitis seborreica y *Malassezia*. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2016;32(2):185-189.
- Torres E, Arenas R, Atoche-Diéguez C. Infecciones causadas por el género *Malassezia*. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:265-284.
- Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. *Malassezia* species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis 2002;15:133-142.
- Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. J Immunotoxicol 2009;6:36-41.

Gantena





(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



El aumento de los niveles de **colesterol** en sangre representa un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares mayores, como:



-  Coronariopatía
-  Angor pectoris
-  Infarto al miocardio
-  Accidente vascular cerebral

Indicado en:

- Aterosclerosis
- Hiperlipidemia.
- Hipercolesterolemia.
- Coronariopatía ligada a lípidos aumentados.



Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², Carrillo-Córdova CA², Bracho-Olvera HR³

Resumen

El sueño favorece una mejor evolución y recuperación en los enfermos graves. Las alteraciones del sueño afectan con frecuencia a los enfermos internados en la unidad de terapia intensiva, su causa es multifactorial y se asocia con alteraciones del sistema inmunitario, disfunción en el anabolismo, retardo en los procesos regenerativos, desorganización neurofisiológica, disfunción cognitiva, delirio, incremento en los días de hospitalización y mortalidad. Las alteraciones del sueño en el paciente grave se caracterizan por anomalías del ritmo circadiano sueño-vigilia, índice elevado de despertares, fragmentación, reducción del sueño de ondas lentas y disfunción grave de la fase de movimientos oculares rápidos. Las intervenciones para su tratamiento son no farmacológicas y farmacológicas. De las farmacológicas la melatonina es un agente terapéutico promisorio para la profilaxis y para el tratamiento. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la disfunción del sueño en el enfermo grave, su repercusión en la práctica clínica y las medidas a implementar para su profilaxis y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: sueño, alteraciones del sueño, melatonina, paciente grave.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):618-633.

Sleep disorders in the critically ill patient. An event of great impact and little taken into account.

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², Carrillo-Córdova CA², Bracho-Olvera HR³

Abstract

Sleep is important for good outcome and recovery in critically ill patients. Sleep disturbances affect commonly critically ill patients and are associated with impair of immune system, anabolic and

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas del Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

² Pasante de Servicio Social. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

³ Residente de primer año de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma@comexane.org

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Bracho-Olvera HR. Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):618-633.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1558>



regenerative processes, neurophysiologic organization, cognitive dysfunction, delirium, prolonged Intensive Care Unit stay and mortality. The critically ill present pathologic sleep patterns characterized by abnormal circadian rhythm, high arousal and awakening index, reduced slow wave sleep and rapid eye movement sleep. Melatonin is a promissory prophylactic or therapeutic agent in the management of sleep disturbances. The aim of this paper is to review current concepts related to sleep disturbances in the critically ill, their clinical impact, prevention and the new therapeutic alternatives.

KEYWORDS: sleep; sleep disturbances; melatonin; critically ill patient

Correspondence

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma@comexane.org

ANTECEDENTES

El sueño en el paciente críticamente enfermo se caracteriza por alteraciones del ritmo circadiano y electroencefalográficas durante el sueño y la vigilia. Los pacientes críticamente enfermos son más susceptibles a los efectos adversos fisiopatológicos que imponen los trastornos del sueño y del ciclo circadiano en comparación con los pacientes ambulatorios. El estudio y la evaluación del sueño y de los patrones polisomnográficos en el enfermo grave imponen un verdadero reto ante la compleja interacción sueño-ritmos circadianos-enfermedad crítica.

Las alteraciones del sueño en el enfermo grave se asocian con una gran variedad de trastornos, de los que destacan disfunción del sistema inmunitario, mayor riesgo de infecciones, disfunción de los procesos anabólicos y regenerativos, disfunción neurocognitiva, delirio, estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva (UTI) e incremento de la mortalidad.¹

Este trabajo tiene como objetivo la revisión de la bibliografía científica relacionada con las alteraciones del sueño en los pacientes hospitalizados en la UTI; incluyendo investigaciones recientes acerca del efecto que genera la interacción ven-

tilación mecánica-paciente en las características del sueño, sus mecanismos, las implicaciones clínicas y el potencial efecto terapéutico de la melatonina para su tratamiento, con la finalidad de alertar a nuestros colegas dedicados a la atención de los enfermos graves a tomar en cuenta este aspecto tan importante y poco evaluado, invitándolos a generar investigaciones futuras.

Fisiología del sueño

El sueño es un estado fisiológico, activo, recurrente y reversible en el que baja el nivel de vigilancia con disminución de la percepción y la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales. Su condición de reversible lo diferencia del estado de coma. Esta aparente depresión funcional esconde un estado dinámico, con regulación propia, en el que se activan grupos neuronales que desempeñan funciones diferentes a las de la vigilia. Por su condición de proceso activo está en estrecha relación con la vigilia y es necesario para la salud general del organismo. Su disfunción es causa de trastornos físicos y psíquicos. El sueño tiene su propia regulación neurológica (consolidación de la memoria y función de algunos neurotransmisores), endocrino-metabólica (regulación de la temperatura corporal y producción hormonal),

inmunológica y cardiorrespiratoria. El sueño es un estado conductual, generalmente espontáneo, que precisa de un ambiente y postura adecuados y genera cambios electroencefalográficos que lo diferencian de la vigilia. En el sueño pueden diferenciarse distintos grados de profundidad con base en diferentes variables fisiológicas que cambian en sus diversas etapas. Algunos de los marcadores del sueño son el electroencefalograma, los movimientos oculares y el tono muscular. Mediante los estudios polisomnográficos se evalúan estos indicadores y se diferencian las distintas fases del sueño.^{2,3}

Regulación de la vigilia y el sueño

En la regulación del ciclo sueño-vigilia interviene todo el sistema nervioso central, aunque existen áreas con mayor implicación. El sueño se produce por un proceso inhibitorio activo. El ciclo sueño-vigilia se regula mediante una red neuronal compleja que induce la activación e inhibición de neuronas que dan como resultado la vigilia o el sueño. La vigilia se mantiene fundamentalmente gracias a la actividad del sistema reticular activador ascendente, el tallo cerebral y el hipotálamo posterior. Los principales neurotransmisores implicados en este proceso son la noradrenalina, la dopamina y la acetilcolina. Es preciso, además, activar la corteza cerebral de forma difusa, función que realiza el tálamo mediante núcleos talámicos no específicos gracias a la liberación de glutamato. Otras estructuras implicadas en el mantenimiento o inducción de la vigilia son: el núcleo del rafe en el mesencéfalo, el locus ceruleus, el núcleo basal de Meynert, la amígdala, el núcleo supraquiasmático, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la sustancia nigra, el área ventro-tegmental y los núcleos tegmentales ventrolateral y pedunculopontino. Los neurotransmisores excitadores producidos por estos núcleos contribuyen en distinta medida a estimular la corteza cerebral, son activados por el sistema reticular activador ascendente, que a

su vez recibe impulsos sensoriales externos (visuales, táctiles y auditivos) y estímulos internos (la adrenalina que pasa a través de la región postrema del bulbo). El sistema reticular activador ascendente activa la corteza cerebral por dos vías: una vía dorsal formada por los núcleos intralaminares del tálamo y una vía ventral a través del hipotálamo lateral y núcleos basales.^{4,5}

Asimismo, los péptidos excitatorios sintetizados en la región posterior y lateral del hipotálamo llamados hipocretinas u orexinas son neuromoduladores cuyos receptores se encuentran fundamentalmente en lugares del sistema nervioso central relacionados con el despertar y el mantenimiento de la vigilia: locus ceruleus del tallo cerebral y núcleo tuberomamilar del hipotálamo. En diversos estudios se ha demostrado que las hipocretinas están relacionadas con la facilitación de la actividad motora y el tono muscular, con el despertar, con el sueño REM y tienen funciones de regulación metabólica, neuroendocrinas y vegetativas. En resumen, los estímulos internos y externos activan el sistema reticular activador ascendente y las hipocretinas, poniendo en marcha la liberación de neurotransmisores excitatorios que se activan simultáneamente de manera difusa provocando el estado de vigilia.⁵

El sueño de ondas lentas no REM (NREM) se origina cuando las neuronas que producen hipocretinas son inhibidas por descargas gabaérgicas originadas en el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) del hipotálamo, que actúa como una especie de interruptor para el comienzo del sueño. Intervienen también los núcleos serotoninérgicos del rafe del tronco cerebral, el núcleo del fascículo solitario y el prosencéfalo basal. Las neuronas serotoninérgicas bloquean la actividad motora y disminuyen la intensidad de las aferencias sensoriales. Asimismo, al inhibirse las hipocretinas se inhiben, aunque no completamente, las estructuras que mantienen la vigilia. Los núcleos tegmentales laterodorsales y pedunculoponti-



nos responsables de los movimientos oculares rápidos sí se inhiben totalmente. De manera progresiva se va desactivando el sistema reticular activador ascendente permitiendo la aparición de ritmos recurrentes tálamo-corticales debido a la desaferentación de la corteza por la inhibición de las fibras sensoriales ascendentes, lo que da lugar a los husos de sueño. De este modo disminuye la actividad motora, desaparecen los movimientos oculares rápidos y se generan ondas lentas típicas del sueño NREM. La fisiología del sueño REM es más compleja porque se producen simultáneamente fenómenos antagónicos. Existe depresión profunda del estado de vigilia, pero con un trazado en el electroencefalograma que muestra actividad cortical similar a la que se registra durante la vigilia con ojos abiertos. Asimismo, hay hipotonía generalizada junto con movimientos oculares rápidos, que dan su nombre a esta fase del sueño. Estas funciones son controladas por diferentes núcleos del tronco cerebral, el lugar fundamental de generación del sueño REM es la protuberancia. En la porción más rostral del sistema reticular activador ascendente se encuentra el núcleo reticular pontis oralis que es el origen de la descarga de acetilcolina que activa la actividad cortical y produce los ritmos theta de hipocampo. Asimismo, el locus ceruleus productor de noradrenalina y el sistema serotoninérgico del rafe se encuentran silentes durante el sueño REM. Los axones de los núcleos tegmento-dorsolaterales y pedunculopontinos forman una vía que por el haz tegmento-reticular llega al bulbo medial liberando glutamato en el núcleo magnocelular (de Maghoun y Rhines) y acetilcolina en el paramediano. Desde ahí por el tracto reticuloespinal lateral llega a las células del asta anterior de la médula que son inhibidas por la liberación de glicina, lo que da lugar a una hiperpolarización e inhibición postsináptica que origina la atonía muscular. Los movimientos oculares rápidos se producen por activación de los núcleos tegmento-dorsolaterales y pedunculopontinos que estimulan a los núcleos abducens en la porción dorsomedial de la protuberancia. A

veces se pueden acompañar de mioclonías faciales y en los miembros superiores por activación de los núcleos reticularis pontis caudalis y magnocelular. Las ondas pontogeniculooccipitales aparecen de forma fásica durante el sueño REM por la estimulación del tegmento dorsolateral pontino, lo que da lugar a las “ondas en diente de sierra” y facilita los movimientos oculares rápidos.⁶⁻¹¹

El sueño es un estado fisiológico complejo y necesario para la vida. Está constituido por dos fases: la fase de movimientos oculares no rápidos (NREM) y la fase de movimientos oculares rápidos (REM). Cada una de éstas difiere principalmente por sus características anatómicas, fisiológicas y conductuales. Cada periodo se compone de cuatro a seis ciclos en toda la noche con duración de 90 a 110 minutos en los que se progresa de un estado de alerta a sueño ligero y sueño profundo. Durante el estado de alerta un individuo con los ojos cerrados muestra actividad alfa en el electroencefalograma; el estado I representa la transición de alerta a sueño y se caracteriza por el reemplazo del patrón alfa por uno de bajo voltaje y patrón de frecuencia mixta; éste también se conoce como sueño ligero y corresponde a 3-8% del tiempo total de sueño. El estado II representa 40 a 55% del tiempo total de sueño y se caracteriza por incremento en la amplitud del electroencefalograma. El estado III corresponde a 20% del tiempo total de sueño y se distingue por transición en el electroencefalograma a ondas de amplitud alta. En el sueño REM se reduce la actividad muscular y ocupa 20 a 25% del tiempo total de sueño. En el paciente grave el patrón del sueño se caracteriza por la mala calidad y fragmentación de éste, despertares frecuentes con predominio durante las fases 1, 2 y REM, disminución de la fase 3 y del sueño REM. Un sueño inadecuado es la principal causa de fatiga y somnolencia diurnas, esto constituye una epidemia en todas las edades, la encuesta anual realizada por la Fundación Nacional del Sueño en Estados Unidos reveló datos alarman-

tes de incluso 64% de las personas de 30 a 64 años y 40% de 18 a 29 años con somnolencia diurna algunos días del mes, que interfiere con sus actividades sociales y laborales. Los adultos mayores duermen un promedio de 7 horas al día entre semana y 7.1 horas en promedio durante el fin de semana; los adultos jóvenes duermen un promedio 6.7 horas entre semana con aumento a 7.6 horas el fin de semana. Se necesita un promedio de 7.5 a 8 horas de sueño con pocas interrupciones para lograr un rendimiento óptimo. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UTI) con alteraciones crónicas del sueño, porque la privación de éste se exagera por la gravedad de la enfermedad y el ambiente de la UTI.^{12,13}

Factores relacionados con la privación del sueño en pacientes críticamente enfermos

Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados con la privación del sueño en la UTI, de los que destacan:^{14,15}

Gravedad de la enfermedad. En diferentes estudios se ha demostrado que la gravedad de la enfermedad está relacionada con alteraciones del sueño en pacientes críticamente enfermos. Se observó que al aumento en el puntaje de APACHE II correlaciona de manera muy estrecha con mayor índice de despertar, menor tiempo de sueño y disminución del sueño de ondas lentas en comparación con voluntarios sanos.

Dolor. En una encuesta realizada a pacientes, familiares y profesionales de la salud, el dolor se identificó como uno de los principales factores generadores de estrés en el ambiente hospitalario. Los síndromes de dolor crónico producen importantes alteraciones en la continuidad del sueño, observadas hasta en 50% de estos pacientes.

Trastornos del sueño. Los pacientes con trastornos primarios del sueño reportan alteración de la

continuidad del sueño con la consiguiente privación de éste de manera crónica. El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) se relaciona con dificultad para la liberación de la ventilación mecánica, arritmias cardíacas, isquemia cardíaca e insuficiencia cardíaca.

En el **Cuadro 1** se muestran los factores que repercuten en la arquitectura del sueño.

Efecto en la alteración del sueño en las unidades de cuidados intensivos (UTI)

La Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño define al trastorno ambiental del sueño como la alteración de éste debido a un factor ambiental perturbador que provoca fatiga, insomnio y somnolencia durante el día. En la UTI se han identificado diversos factores asociados con el trastorno ambiental del sueño, de los que destacan:

Ruido excesivo. Se ha encontrado que el ruido excesivo en la UTI tiene efectos nocivos, entre los que destacan: aumento de la presión arterial sistémica, retraso en la cicatrización de heridas, alteración de la función inmunitaria, aumento de la frecuencia cardíaca y del estrés en general, también se ha documentado que el ruido afecta la eficiencia y la concentración mental en el personal médico, lo que pudiera contribuir al aumento en la tasa de errores médicos y en la duración de la hospitalización. Las alarmas de los monitores, teléfonos, televisores, *beepers*, máquinas de ventilación y las conversaciones del personal de salud son contribuyentes importantes del ruido ambiental en la UTI. Varios estudios han demostrado que el ruido en la UTI puede alcanzar su punto máximo por encima de los valores recomendados para el día (45 dB) y la noche (35 dB). En la actualidad las unidades de cuidados intensivos han implementado protocolos para tratar de reducir el ruido y sus efectos nocivos. Las medidas implementadas incluyen:

**Cuadro 1.** Factores que repercuten en la arquitectura del sueño

Factor	Ejemplo
Ruido ambiental	Conversaciones del personal y alarmas de los monitores
Exposición prolongada a luz artificial	Unidad sin ventanales
Mediadores inflamatorios	Sepsis
Dolor	Mal manejo del analgésico
Agentes farmacológicos	Sedantes, opioides, benzodiazepinas e inotrópicos
Ventilación mecánica	Desincronización
Aumento de secreción de cortisol	
Disminución de la secreción de melatonina	Inversión del ritmo sueño-vigilia
Enfermedad crítica	Politraumatismo, quemaduras
Interacciones clínicas	Monitoreo de signos vitales, paso de visita y administración de medicamentos

proporcionar tapones de oídos, eliminar el uso de intercomunicadores, restringir el uso de teléfonos, reducir los volúmenes de las alarmas, cerrar la puerta de los cubículos y, en algunos casos, adecuar los horarios para la limpieza general de la UTI.¹⁶

Luz artificial. La luz es la señal primaria ambiental responsable de establecer el ciclo circadiano. Se ha demostrado que los niveles de luz en el rango de 100 a 500 lux afectan la secreción nocturna de melatonina, los niveles de 300 y 500 lux tienen efecto en el marcapasos circadiano humano. Los niveles de lux en la UTI sobrepasan por mucho estos rangos. La desincronización de la secreción de melatonina producida en ambientes de luz excesiva es más común en pacientes graves sometidos a ventilación mecánica, condición frecuente en la UTI.¹⁷

Interacción personal de salud-paciente. A pesar de los modernos y complejos equipos de monitoreo, se producen un promedio de 41 a 52 interacciones personal de salud-paciente durante la noche, con promedio de 8 intervenciones por hora, la mayor parte debida a ajuste en las infusiones endovenosas, administración de medicamentos, aplicación de escalas de enfermería y determinación de signos vitales, todo

ello interrumpe el sueño con la consiguiente alteración de éste.^{18,19}

Medicamentos. Los medicamentos administrados con frecuencia en este grupo de pacientes, como benzodiazepinas, propofol y opioides, se relacionan estrechamente con alteraciones en los patrones fisiológicos de sueño. El tratamiento del dolor es fundamental con base en la adecuada estrategia terapéutica individualizada a cada enfermo. El dolor es potenciador de la fragmentación del sueño y factor de riesgo de delirio (**Cuadro 2**).

Ventilación mecánica y sueño

La ventilación mecánica en la UTI tiene varios objetivos, como mejorar el intercambio gaseoso y mantener en reposo los músculos respiratorios, estas dos condiciones generalmente se dan durante el sueño fisiológico. Además de los factores ambientales, severidad de la enfermedad, intensidad de la luz, ruido ambiental, medicamentos, la ventilación mecánica y sus diferentes modalidades son un factor de riesgo importante para reducir el tiempo y calidad del sueño; además, causan una arquitectura anormal del mismo. Las principales causas de las alteraciones del sueño son: colocación del tubo

Cuadro 2. El efecto de los agentes farmacológicos en la arquitectura del sueño

Agente farmacológico	Tiempo total de sueño	Sueño de ondas lentas	Movimientos oculares rápidos
Propofol	↑	↓	↓
Lorazepam	↑	↓	↓
Alprazolam	↑	↓	↓
Diazepam	↑	↓	↓
Haloperidol	↑	↑	↓
Morfina	↓	↓	↓
Fentanil	↑	↓	↓
Midazolam	↑	↓	↓
Dexmedetomidina	↑	↑	↓

endotraqueal, la incapacidad de comunicación y la ansiedad.²⁰

Pero la pregunta que debemos hacernos es: ¿tiene algún efecto en el sueño el uso de ventilación mecánica? Esta pregunta se responde de la siguiente manera: incluso en ausencia de sueño, existe un patrón circadiano y de control respiratorio que depende de la hora del día, la capacidad residual funcional, el volumen espiratorio forzado, la resistencia de las vías respiratorias y la forma de responder ante hipoxia o hipercapnia se modifica, por tanto, el uso de la ventilación mecánica crea un ambiente hostil en los pacientes ventilados.

La consecuencia más evidente en pacientes ventilados es la fragmentación del sueño porque estos enfermos pueden requerir sedación profunda con administración de relajantes musculares según el padecimiento asociado. Esta fragmentación del sueño representa un peligro en el bienestar psicológico y fisiológico del paciente. Además, la privación del sueño tiene varios efectos secundarios: incremento del catabolismo de proteínas, disminución de la función inmunológica y alteraciones de la mecánica respiratoria que condicionan el fracaso en el retiro de la ventilación mecánica. Durante el sueño, las necesidades metabólicas

del paciente disminuyen, por tanto, la demanda de la ventilación mecánica también lo hace; de igual manera, en esta fase existe inhibición de estímulos corticales y la regulación ventilatoria depende casi exclusivamente de los quimiorreceptores; por tanto, la disminución en la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (PaCO₂) es un potente inhibidor de la ventilación. Estas dos circunstancias podrían favorecer en pacientes predispuestos la hiperventilación durante el sueño. Si la PaCO₂ disminuye por debajo del rango de apnea-hipopnea (determinado valor de PaCO₂ que inhibe la ventilación), ocurre apnea central. Algunas enfermedades pueden favorecer la aparición de estas apneas, como el infarto cerebral y la insuficiencia cardiaca y las apneas centrales se ven reflejadas en el incremento de la fragmentación del sueño.²⁰⁻²³

El funcionamiento de un ventilador, incluidas sus alarmas, puede interrumpir el sueño y afectar negativamente a los pacientes críticos, lo que resulta en disminución de la inmunidad celular, de la respuesta fisiológica a la hipoxemia e hipercapnia, con efecto, sobre todo, en la duración de los días de ventilación mecánica. Según el modo de ventilación será la calidad del sueño en el paciente críticamente enfermo. Los pacientes con ventilación controlada por presión pueden tener mayor fragmentación del



sueño porque se producen apneas centrales que son menos frecuentes en los pacientes que son ventilados por volumen. Las apneas centrales son responsables de los esfuerzos ineficaces y representan 10% del total de fragmentación del sueño. El porcentaje de esfuerzos ineficaces se relaciona con un soporte de presión bajo y con el incremento en el número de respiraciones asistidas. Para reducir el riesgo de esfuerzos ineficaces se debe incrementar la presión soporte para alcanzar un volumen corriente de 8 mL/kg de peso corporal predicho. Parece un enfoque razonable para reducir al mínimo este problema. Parthasarathy y Tobin observaron que las apneas centrales y los esfuerzos ineficaces eran responsables de 10% del total de fragmentación del sueño y esto se relaciona directamente con la inadecuada configuración del ventilador.²⁴

Cooper señala que ningún paciente críticamente enfermo ventilado tiene un sueño normal y propone criterios que predisponen a la interrupción del sueño: Escala de Coma de Glasgow de 10, dosis de medicamento (lorazepam o morfina 10 mg/kg/h). Estos mismos pacientes tenían somnolencia diurna y deterioro cognitivo posterior a su egreso de la UTI. En conclusión, la selección de un modo de ventilador influye marcadamente en la calidad del sueño en un paciente en estado crítico y la respuesta del paciente a los parámetros del ventilador puede diferir considerablemente entre el sueño y la vigilia.²⁵

White²⁶ demostró que la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia se reducía de manera significativa posterior a la privación de sueño. En el estudio de Chen y Tang²⁷ se observó que después de 30 horas de privación de sueño, la eficiencia de los músculos respiratorios se reducía, lo que repercutía en su capacidad para el manejo de carga en un periodo, que a su vez se traducía en disminución del volumen corriente y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Efecto de la disfunción y fragmentación del sueño en el paciente grave

Son bien conocidos los efectos nocivos derivados de la disfunción y fragmentación del sueño en los pacientes internados en la UTI. La mayor parte de los protocolos implementados para el tratamiento del paciente grave repercuten de manera negativa en el sueño, favoreciendo su privación y la aparición de patrones electroencefalográficos alterados. Friese²⁸ describió que la arquitectura del sueño se modificaba de manera significativa en los pacientes graves, en los registros evaluados encontró patrones anormales, dominando las fases 1 y 2 de sueño superficial con disminución de las fases 3 y 4 que representan sueño efectivo y reparador. También disminuye incluso 50% el tiempo total de sueño y sobreviene fragmentación e inversión del ritmo circadiano sueño-vigilia. En otro estudio se observó que el sueño nocturno se encontraba gravemente fragmentado, con predominio incluso de 50% del tiempo total de sueño fase 1, con disminución muy importante de la fase de movimientos oculares rápidos, la cual comprendía únicamente 3.6% del tiempo total del sueño. En otros estudios se demostró que la fase de movimientos oculares rápidos puede reducirse de 0.29 a 0.1%, lo anterior refleja la profunda disfunción del sueño con la que cursan los enfermos graves, hecho que tiene un efecto negativo en diferentes funciones orgánicas y en la evolución del paciente.^{29,30}

De los efectos nocivos secundarios a la privación del sueño destacan:

Cardiovascular. En pacientes con privación del sueño ocurre aumento de la actividad simpática y reducción de la actividad parasimpática, así como pérdida del reflejo de inhibición a nivel de barorreceptores. Los despertares y la interrupción del sueño se asocian con aumento de la presión arterial sistémica y de la frecuencia cardíaca. La

fragmentación del sueño incrementa el riesgo de un infarto agudo de miocardio secundario a la intensa actividad simpática.³¹

Alteraciones conductuales. Los cambios del estado de ánimo son una de las manifestaciones más frecuentes en pacientes con privación del sueño; los que se observan con más frecuencia son: depresión, ira, ansiedad y frustración. Es uno de los factores de riesgo de estrés posttraumático. La privación del sueño se asocia con alteraciones del metabolismo de glucosa en la corteza prefrontal, esta zona es reguladora de las emociones, la personalidad y la inhibición de la conducta.³¹

Metabolismo y sistema endocrino. La privación del sueño induce cambios significativos en la respuesta neuroendocrina que se traduce en disfunción de los ciclos circadianos hormonales y en el metabolismo intermedio. Se ha demostrado que en términos metabólicos la privación del sueño aumenta el gasto energético, lo que da lugar a un equilibrio negativo y a un estado hipercatabólico a pesar del adecuado aporte de calorías y nitrógeno, incrementa la liberación de grelina y disminuye la secreción de leptina. Spiegel³² demostró que ocurre resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución de las concentraciones de triptófano y elevación en el cortisol. Otros efectos nocivos de la privación del sueño son la acentuada alteración en los picos secretorios circadianos de hormona de crecimiento, variaciones en la síntesis de proteínas, incremento en el consumo de oxígeno y en las concentraciones de catecolaminas y alteraciones del pH, con dominio de una tendencia a la alcalosis respiratoria.^{33,34}

Función inmunológica. La privación del sueño se ha asociado con disfunción inmunológica y con incremento en el riesgo de procesos infecciosos, este efecto se relaciona con aumento en la concentración de marcadores inflamatorios, como

la interleucina (IL) 6, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa y con disminución de la acción de los linfocitos asesinos naturales secundaria a la acción de citocinas. La fragmentación del sueño condiciona una importante disfunción de la respuesta inmunológica adaptativa y de la interrelación entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral regulan la fase no REM del sueño, lo que implica que la mera respuesta inflamatoria induce una profunda alteración del sueño. La actividad fagocítica, linfocitaria y la asesina natural de los linfocitos se reduce de manera significativa durante los periodos de sueño no reparador. La disfunción del sueño *per se* se asocia con una actividad proinflamatoria y con disminución en la síntesis de inmunoglobulinas.^{35,36}

Delirio. Es una complicación frecuente en el enfermo grave, su prevalencia puede llegar a ser, incluso, de 80%, en especial en los enfermos con ventilación mecánica prolongada, sépticos y en los que han requerido infusión prolongada de sedantes, hipnóticos y opioides. Se ha postulado que la privación del sueño y su fragmentación son factores de riesgo de delirio. Sin embargo, en un estudio en el que se incluyeron 233 enfermos graves no se encontró una relación directa significativa entre la alteración en el patrón del sueño en los enfermos graves y la aparición de delirio. Por lo anterior, se requieren más estudios para confirmar o desechar esta asociación (**Figura 1**).^{37,38}

Evaluación de los trastornos del sueño en el enfermo grave

En la actualidad no hay ningún método o escala clínica confiable para evaluar el sueño en los pacientes internados en la UTI, porque los trastornos del sueño son de índole multifactorial. Es posible realizar una evaluación clínica subjetiva del paciente; sin embargo, ésta es limitada y

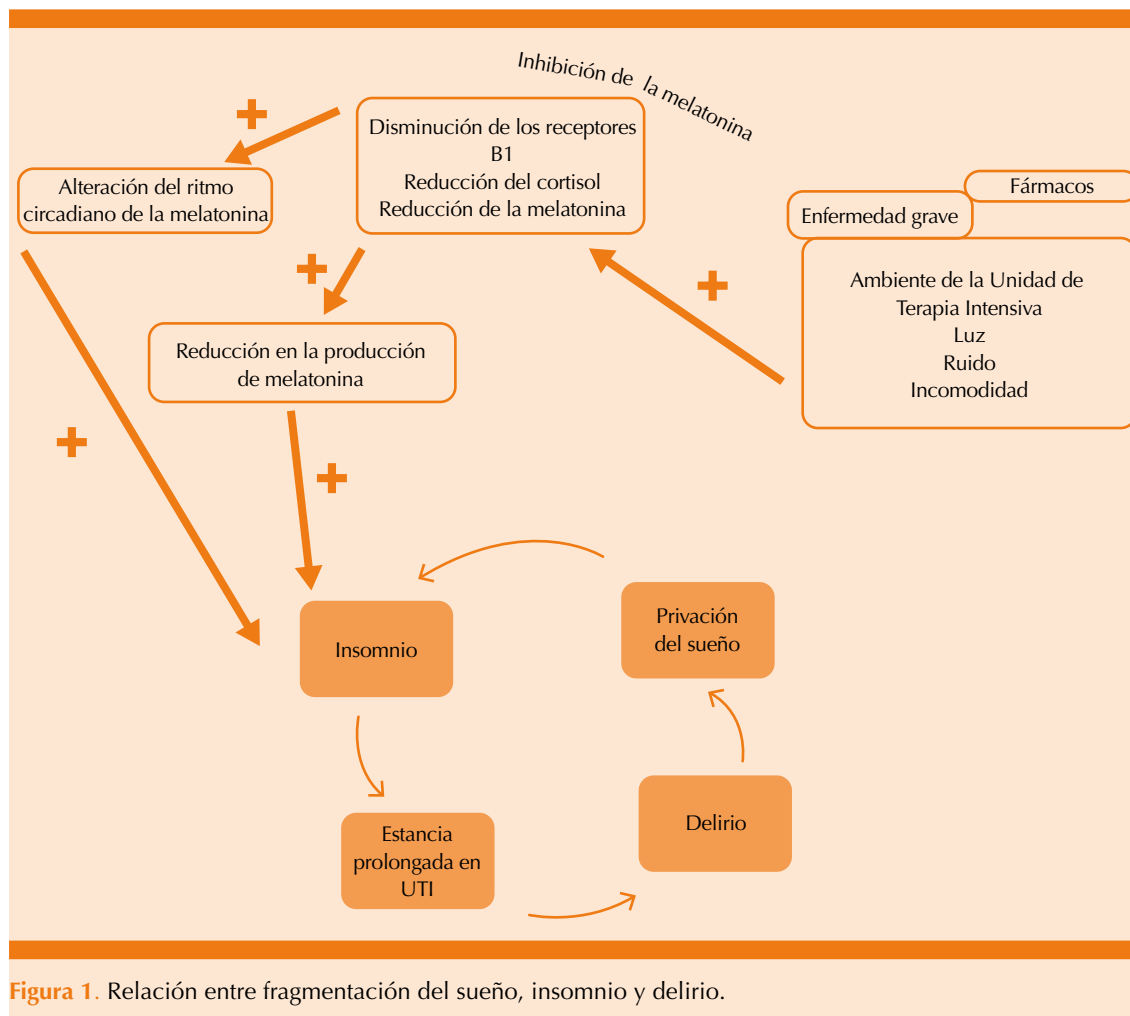


Figura 1. Relación entre fragmentación del sueño, insomnio y delirio.

no es sensible ni específica en relación con las diferentes fases del estado sueño-vigilia. Por lo anterior, se han desarrollado estudios clínicos en los que se han analizado diferentes procedimientos para evaluar el sueño en los pacientes graves, de los que destacan:

Polisomnografía. Es un registro electrofisiológico múltiple que incluye electroencefalograma, electro-oculografía, electromiografía y evaluación constante de los signos vitales. El monitoreo continuo mediante el electroencefalograma permite la detección en tiempo real de la existencia de actividad convulsiva, el nivel de conciencia

y la respuesta de la terapia de bloqueo neuromuscular. La polisomnografía es el método diagnóstico que con mayor exactitud evalúa el sueño y facilita el diagnóstico de sus alteraciones. Existen cuatro tipos de monitoreo para la polisomnografía, el tipo 1 se realiza durante toda la noche y es el patrón de referencia, incluye el monitoreo por medio de electroencefalograma, electromiografía, electro-oculograma, medición del flujo de aire respiratorio, el esfuerzo respiratorio, oximetría y electrocardiograma. Los tipos 2 al 4 son monitoreos portátiles que incluyen parcialmente los parámetros evaluados del tipo 1. Múltiples factores influyen en la especificidad

y sensibilidad de la polisomnografía, de los que destacan el ambiente eléctrico que rodea al paciente, este elemento es imposible de eliminar por completo, sobre todo en la UTI, también puede modificarse si la evaluación del sueño se obtiene mediante algún programa computarizado o de manera manual, esta última es la más confiable, por lo que para su realización es necesario personal técnico especializado, lo que eleva su costo y su duración. El soporte y financiamiento de la polisomnografía, en términos de equipo de laboratorio y personal calificado, así como las dificultades para su realización, han llevado a la elección de otras técnicas diagnósticas en el área del paciente crítico. La realización de la polisomnografía condiciona interrupción del sueño por sí sola, sumándose a los múltiples factores que afectan o alteran el sueño del paciente crítico. Los pacientes en la UTI con frecuencia experimentan delirio, por tanto, el desplazamiento o eliminación de uno o más de los electrodos durante la grabación es un riesgo significativo y la cantidad de antipsicóticos requerida en estos pacientes puede incrementarse por su presencia. La mayor parte de los estudios polisomnográficos se han realizado en pacientes en estado crítico no sedados. Aunque hay algunas similitudes entre los estados de sueño y la sedación, como las vías de neurotransmisores compartidas, también hay diferencias significativas, como la alteración temporal de ciclos circadianos durante la sedación. A pesar de estas diferencias, los pacientes con sedación tienen los mismos disturbios del sueño que los sujetos sin sedación. En comparación con la polisomnografía, los cuestionarios diseñados para evaluar la calidad del sueño, como el de Richards-Campbell, no han demostrado ser de utilidad, en especial cuando se intenta aplicarlos a pacientes sedados o con delirio.³⁹⁻⁴²

Índice biespectral (BIS). Es el análisis cuantitativo del electroencefalograma, calculado mediante un modelo estadístico multivariado obtenido

algorítmicamente, proporciona una escala para el índice biespectral, en la que el valor cercano a 100 representa el estado de “despierto” y la equivalencia a 0 es el silencio electroencefalográfico. El estudio de sueño mediante el índice biespectral demuestra que sus valores caen durante el sueño fisiológico y se elevan durante el despertar. Los estudios en pacientes críticamente enfermos permiten determinar los siguientes valores: estado despierto (> 85), sueño ligero (60-85), sueño de ondas lentas (< 60) y sueño REM (> 60) con reducción de las ondas del electroencefalograma. El índice biespectral permite detectar el estado de dormido; sin embargo, no permite determinar las etapas del sueño. El uso de índice biespectral ha demostrado correlación con el estado neurológico en pacientes no sedados, por esto su uso se ha ampliado en pacientes con eventos vasculares cerebrales isquémicos; se ha observado que los sujetos con mejor función neurológica obtienen valores mayores, por tanto en pacientes con anomalías neurológicas, se espera la reducción en los valores del índice biespectral. También se utiliza para la evaluación del estado de sedación y la respuesta adecuada de medicamentos administrados en el paciente crítico. Una de las ventajas del índice biespectral, por encima de la polisomnografía, es que no requiere que el personal técnico esté presente durante el monitoreo. El índice biespectral tiene el potencial de evaluar la profundidad del sueño, pero su implementación en la UTI no se ha validado.^{42,43}

Actigrafía. Es un dispositivo colocado en la muñeca o tobillo del paciente que censa sus movimientos. Un acelerómetro detecta los movimientos en dos o tres planos durante periodos definidos que son procesados por sistemas computarizados, que cuentan con algoritmos que proporcionan datos de los periodos de sueño-vigilia; sin embargo, no proveen información del estado y la calidad del sueño. El estudio del uso de la actigrafía se ha enfocado



a los pacientes que se encuentran dentro de la UTI, principalmente para la evaluación de intervenciones farmacológicas acerca de las características del sueño. La actigrafía tiende a sobreestimar el tiempo de sueño total comparado con la polisomnografía.⁴²⁻⁴⁶

Mediciones subjetivas del sueño

La validez de la observación del sueño puede estar sujeta al observador, lo que genera sesgos. Existen herramientas de evaluación de la sedación en las que se utilizan escalas numéricas descriptivas y son potencialmente más precisas. Los diarios o cuestionarios de registro del sueño son una medición importante en muchas alteraciones crónicas del sueño y su combinación con actigrafía provee una valoración del sueño comparable a los resultados con la polisomnografía. Sin embargo, en la UTI debe considerarse que existen factores que pueden modificar el juicio y el estado cognitivo del paciente. La valoración por el personal de enfermería radica en el registro observacional de las características del sueño del paciente, por 5 a 8 minutos al día. En comparación con la polisomnografía, las enfermeras han determinado la correcta valoración del estado de sueño del paciente en 82%. La principal limitante de esta medida es que en ocasiones el personal de enfermería no cuenta con el tiempo necesario y no tiene la experiencia para determinar el estado del sueño del paciente.⁴⁷

Tratamiento

El tratamiento de las alteraciones del sueño en el enfermo grave es multifactorial y puede dividirse en no farmacológico y farmacológico.

Estrategia no farmacológica

Se fundamenta en la modificación de los factores extrínsecos asociados con la fragmentación

del sueño, con lo que se logra mejoría en su arquitectura. Las guías de práctica clínica recomiendan la implementación de estas medidas sobre las farmacológicas.

Como parte de esta estrategia destaca mantener en lo posible un adecuado confort del paciente, evitar en lo posible medicamentos que fragmentan el sueño, como opioides, benzodiazepinas y propofol; eficientar la sincronía con el ventilador, mantener periodos prolongados de sueño fisiológico y evitar en lo posible los despertares, mantener una excelente analgesia, evitar el ruido y modular la intensidad de la luz, en especial durante la noche, mantener la relación sueño-vigilia, propiciar el apoyo psicológico temprano, movilizar al enfermo durante el día, implementar protocolos de relajación (masoterapia) y de musicoterapia.⁴⁸⁻⁵⁰

Estrategia farmacológica

En relación con la estrategia farmacológica para el tratamiento de la fragmentación del sueño en el enfermo grave es importante considerar la melatonina, un interesante hormona que muestra alteraciones significativas en el paciente grave. La melatonina se sintetiza en la glándula pineal y sigue un ritmo circadiano, con picos de predominio nocturno y en las primeras horas de la mañana. La secreción nocturna de melatonina está sincronizada con el ciclo de sueño-vigilia. En el paciente grave hay concentraciones bajas de melatonina y disfunción en el ciclo circadiano, lo que se traduce en ruptura de la arquitectura del sueño.⁵¹

La melatonina o N-acetil-metoxitritamina es sintetizada dentro de los pinealocitos a partir del aminoácido triptófano por la acción de la enzima N-acetiltransferasa (AA-NAT), que es activada por la oscuridad y modulada por diversas interacciones neuronales del núcleo supraquiasmático. La melatonina no sólo se

produce en la glándula pineal, sino también en los testículos, la retina y el tubo gastrointestinal. La luz induce la lisis de la AA-NAT, lo que ocasiona la rápida disminución de la síntesis de melatonina. Las señales ambientales que regulan el reloj biológico de un organismo son predominantemente la alternancia diaria de luz y oscuridad que actúa a través de la retina y de las vías retino-hipotalámicas directamente en el sistema nervioso central. La secreción de melatonina se incrementa de forma proporcional a la duración de la oscuridad. El incremento de la intensidad de luz cambia el patrón de liberación a través del reloj circadiano (sincronización de la melatonina). En las personas con ceguera no existe sincronización de la liberación de melatonina, estado conocido como "corredor libre". La melatonina endógena se libera al comenzar la noche alrededor de las 21 horas con un pico entre 2 y 4 am, para inhibirse entre 7 y 9 am, lo que coincide con el pico de cortisol endógeno. La concentración promedio de melatonina en plasma es de 60 a 70 pg/mL, con variación en las concentraciones solamente derivadas de la glándula pineal. El principal metabolito activo de la melatonina es 6 sulfatoximelatonina (MT6). El patrón típico de la excreción de MT6 tiene un pico después de media noche y el punto más bajo por la mañana, se observa una correlación estrecha entre las correlaciones plasmáticas y urinarias. La inervación simpática es responsable de la secreción rítmica de la melatonina endógena, estimulada por la norepinefrina a través de la vía de los receptores beta1 y alfa1. Los ciclos circadianos son regulados por marcapasos en el sistema nervioso central y modulados por estímulos periféricos. Mientras que la duración del día y de la noche son los principales desencadenantes ambientales para el cambio de este marcapaso, las variaciones en la liberación de melatonina son el estímulo fundamental para el mantenimiento del ciclo circadiano. En humanos es bien conocido que el pico en la liberación de melatonina se correlaciona con el punto más

bajo de la temperatura central y el estado de alerta. La melatonina, además, tiene un papel antioxidante similar al del glutatión y tocoferol (vitamina E) al unirse a grupos hidroxil y neutralizar los radicales peroxil, lo que reduce el daño celular ocasionado por las especies reactivas de oxígeno.⁵¹⁻⁵³

Estudios animales han demostrado que la melatonina puede retrasar la progresión de tumores dependientes de hormonas. Aunque el mecanismo preciso se desconoce, la represión de prooncogenes y la regulación del ciclo circadiano son dos de los mecanismos propuestos como efectos citoprotectores de la melatonina. Los modelos de lesión traumática cerebral sugieren que la melatonina puede tener un efecto neuroprotector mediado a través de la inhibición del daño excitotóxico, además de prevenir el daño por isquemia reperusión. Asimismo, la melatonina reduce la temperatura corporal en humanos, lo que se ha asociado con mejoría de la función neurológica después del paro cardíaco, además de mejorar el flujo sanguíneo regional en modelos animales. Por lo anterior en la actualidad se considera que la melatonina es una hormona pleiotrópica.⁵⁴

Melatonina en el paciente grave

Debido a la disminución en la secreción plasmática y concentraciones séricas de melatonina y a las alteraciones de su ritmo circadiano, la suplementación con melatonina se ha considerado una adecuada alternativa terapéutica. La melatonina puede administrarse por vía enteral o intravenosa, tiene vida media corta de 20 a 60 minutos. Estudios farmacocinéticos que administran 3 mg de melatonina a pacientes graves mostraron concentraciones 10 veces mayores que las plasmáticas, con aclaramiento lento comparado con sujetos sanos. Los efectos procinéticos de la alimentación enteral, en especial de las porciones lipofílicas, favorecen la



absorción de melatonina, que es metabolizada en el hígado con un primer paso extenso. Su metabolito, el MT6, se produce por hidroxilación y conjugación. La excreción tiene un patrón bifásico; sin embargo, la farmacocinética es muy variable entre los individuos. Algunos autores han demostrado mejores efectos con dosis menores a 0.5 mg en comparación con dosis altas. Aunque los efectos de la melatonina en el sueño se han descrito en población general con un gran rango de dosis, la dosis óptima del paciente críticamente enfermo aún no se ha determinado con precisión. Bourne,⁵⁵ en un pequeño estudio controlado que incluyó a 24 enfermos, demostró que la suplementación con melatonina en enfermos graves mejoraba la calidad y duración del sueño efectivo. Shilo⁵⁶ demostró que en enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica la melatonina mejoraba la calidad del sueño. Bellapart⁵⁷ recomienda la melatonina para el tratamiento del delirio y las alteraciones del sueño en los pacientes internados en la UTI a dosis de 3 mg, pero aun dosis tan pequeñas como 0.5 mg pueden ser efectivas. Mistralleti,⁵⁸ en un estudio controlado con distribución al azar en el que comparó 3 mg de melatonina vs placebo, demostró que la melatonina, además de mejorar la calidad del sueño, disminuyó los requerimientos de sedación y mejoró los desenlaces neurológicos. Huang⁵⁹ demostró en un modelo de ambiente simulado que semejaba una UTI que la melatonina es mejor que un antifaz y música para mantener una calidad adecuada de sueño.

CONCLUSIÓN

Los pacientes internados en la UTI tienen importantes alteraciones del ciclo circadiano y fases del sueño que se distinguen por su fragmentación, disminución del tiempo total de sueño nocturno, aumento anormal de las fases 1 y 2 y reducción significativa de las fases 3 y 4, en especial la de movimientos oculares rápidos.

Estas alteraciones repercuten en la evolución del paciente, en especial con incremento de la morbilidad y mortalidad, días de estancia en la UTI, días de ventilación mecánica, aparición de delirio y costos de atención. Por lo anterior, es prioritario implementar en toda UTI un proceso que tenga como objetivo su evaluación y la implementación de medidas que faciliten un sueño fisiológico y reparador, que deberán estar encaminadas a evitar los mecanismos desencadenantes que favorecen su fragmentación, así como el desarrollo de algoritmos terapéuticos con base en maniobras no farmacológicas y farmacológicas, de éstas, la melatonina es un agente promisorio que ha demostrado efectividad y seguridad.

REFERENCIAS

1. Boyko Y, Ording H, Jennum P. Sleep disturbances in critically ill patients in ICU: how much do we know? *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:950-958.
2. Berry RB. *Fundamentals of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2012.
3. Elliot R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24 hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013;17:46-51.
4. Collop NA, Salas RE, Delayo M, Gamaldo C. Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin* 2008;24:449-460.
5. Espana RA, Scamell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004;27:811-820.
6. Chokroverty S. *Physiologic changes in sleep*. Sleep disorders medicine. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999; 95-126.
7. Saper CB, Scamell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
8. Schupp M, Hanning CD. Physiology of sleep. *BJA* 2003;3:69-74.
9. Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature* 2016;538:51-59.
10. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr* 2016;29:5-9.
11. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 2006;21:482-493.
12. Hall AP. Sleep, sleep studies and sleep-disordered breathing: basic knowledge for the anesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;1:163-167.
13. Tarokh L, Saletin JM, Carskadon MA. Sleep in adolescence: physiology, cognition and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:171-181.

14. Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, et al. Sleep in the intensive care unit. *J Bras Pneumol* 2015;41:539-546.
15. Bijwadia JS, Ejaz MS. Sleep and critical care. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:25-29.
16. Pulak LS, Jensen L. Sleep in the intensive care unit: A review. *J Intensive Care Med* 2016;31:14-23.
17. Dunn H, Anderson MA, Hill PD. Nighttime lighting in intensive care units. *Crit Care Nurse* 2010;30:31-37.
18. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA. Contribution of intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:708-715.
19. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. *Sleep* 2006;29:707-716.
20. Rittayamai N, Wilcox E, Drouot X, Mehta S, Goffi A, Brochard L. Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2016;42:531-541.
21. Blissitt PA. Sleep and mechanical ventilation in critical care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2016;28:195-203.
22. Roussos M, Parthasarathy S, Ayas NT. Can we improve sleep quality by changing the way we ventilate patients? *Lung* 2010;188:1-3.
23. Campo FR, Drouot X, Thille AW. Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010;38:477-485.
24. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;116:1423-1429.
25. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-818.
26. White DP, Douglas NJ, Pickett CK. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984-986.
27. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:907-909.
28. Frieze RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. *Crit Care Med* 2008;36:697-705.
29. Hilton BA. Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs* 1976;1:453-468.
30. Freedman NS, Gazedam J, Levan L, Pack AI, Schawb RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451-457.
31. Delaney LJ, Haren FV, Lopez V. Sleeping on a problem: The impact of sleep disturbance on intensive care patients- a clinical review. *Ann Intensive Care* 2015;5:3-10.
32. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439.
33. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Bandorf N, et al. Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates dynamic countregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3044-3051.
34. Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2133-2136.
35. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch* 2012;463:121-137.
36. Everson CA. Clinical assessment of blood leukocytes serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *Am J Physiol Regul Integr Physiol* 2005;289:1054-1063.
37. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med* 2009;35:781-795.
38. Kamdar BB, Niessen T, Colantuoni E, King LM, et al. Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors. *Crit Care Med* 2015;43:135-141.
39. Kushida CA, Littner MR, Morghentaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
40. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill. *J Nurs Meas* 2000;8:131-144.
41. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012;13:7-14.
42. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 2012;27:97-111.
43. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care* 2007;11:226-231.
44. Grap JM, Borchers CT, Munro CL, Elswick RK, Sessler CN. Actigraphy in the critically ill: Correlation with activity, agitation and sedation. *Am J Crit Care* 2005;14:52-60.
45. Verceles AC, Hager ER. Use of accelerometry to monitor physical activity in critically ill subjects: A systematic review. *Respir Care* 2015;60:1330-1336.
46. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep* 2004;27:158-165.
47. Edwards GB, Schuring LM. Pilot study: validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 1993;2:125-131.
48. Tracy MF, Chlan L. Nonpharmacological interventions to manage common symptoms in patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care Nurse* 2011;31:19-28.
49. Walder B, Romand J, Lancon M, Francoli D, Meyer J. Effects of guidelines implementation in a surgical intensive care



- unit to control nighttime light and noise. *Crit Care Med* 2000;28:2242-2247.
50. Pisani MA, Friese RS, Gehbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191:731-738.
51. Emmet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, et al. A review of melatonin. Its receptors and drugs. *Eurasian J Med* 2016;48:135-141.
52. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns and prospects. *J Biol Rhythms* 2005;20:291-303.
53. Arendt J. Melatonin. *Br Med J* 1996;312:1242-1243.
54. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM. Melatonin- a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2010;93:350-384.
55. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomized controlled trial. *Crit Care* 2008;12:52-55.
56. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 2000;17:71-76.
57. Bellapart J, Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *BJA* 2012;108:572-580.
58. Mistralletti G, Umbrello M, Sabbatini G, Miori S, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol* 2015;81:1298-1310.
59. Huang HW, Zheng BL, Jiang L, Lin ZT. Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care* 2015;19:214-130.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



RaaS[®]
Telmisartán

**EL ANTIHIPERTENSIVO
CON BENEFICIOS
METABÓLICOS**

Línea
cardiometabólica

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



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

**Eficacia antihipertensiva ARA II
a lo largo de 24 horas¹**

**Beneficios metabólicos
comprobados**

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

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



Fiebres recurrentes

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J

Resumen

Las fiebres recurrentes corresponden a una proporción significativa pero menospreciada (18-42%) de las fiebres de origen desconocido. Un grupo de fiebres recurrentes, conocidas como enfermedades autoinflamatorias o síndromes hereditarios de fiebre periódica ocurren debido a una respuesta disregulada de la inmunidad innata, en donde ocurre una reacción autoinflamatoria que causa daño tisular. A diferencia de las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades autoinflamatorias no se asocian con autoanticuerpos específicos o complejos mayores de histocompatibilidad (CMHs), pero ocurren debido a la activación aberrante de las células de la inmunidad innata, como macrófagos y neutrófilos. Aunque la mayoría de los casos inicia durante la infancia, varios suelen ser diagnosticados años después de su inicio o comienzan durante la edad adulta, lo que justifica la necesidad de que el internista esté familiarizado con estas afecciones. En esta revisión discutimos la epidemiología, fisiopatología, manifestación clínica, diagnóstico y tratamiento de las principales enfermedades autoinflamatorias.

PALABRAS CLAVE: fiebres recurrentes, causas, enfermedad autoinflamatoria.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):634-647.

Recurrent fevers.

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J

Abstract

Recurrent fevers make up a significant yet underappreciated proportion (18-42%) of fevers of unknown origin. A group of recurrent fevers, known as autoinflammatory diseases or hereditary periodic fever syndromes occur due to a deregulated response of innate immunity, whereby an autoinflammatory reaction occurs resulting in tissue damage. Unlike autoimmune diseases, the autoinflammatory diseases are not associated to specific autoantibodies or major histocompatibility complexes (MHCs), but rather result from an aberrant activation of innate immune cells such as macrophages and neutrophils. Although the majority of cases begin during childhood, several are often diagnosed years after their debut or begin during adult life, justifying the need for internists to be familiar with these diseases. In this review we discuss the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management of the main autoinflammatory diseases.

KEYWORDS: recurrent fevers; causes; autoinflammatory diseases

Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 4 de abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. José Halabe Cherem
jhalabe@unam.mx

Este artículo debe citarse como

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J. Fiebres recurrentes. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):634-647.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1559>



ANTECEDENTES

Existen múltiples artículos en la bibliografía acerca de la fiebre de origen desconocido, que se define como una temperatura igual o mayor a 38.3°C que dura más de tres semanas y no revela un diagnóstico etiológico definitivo tras por lo menos tres días de estudio intrahospitalario o dos consultas externas.¹ Las fiebres de origen desconocido se dividen en clásica, nosocomial, neutropénica y asociada con VIH. Cualquiera de estas variantes no clásicas cambian el tratamiento del paciente, principalmente debido a la administración de tratamiento antimicrobiano empírico por el mayor riesgo de deterioro que padece debido a su inmunodepresión.²

Sin embargo, existen un grupo de cuadros febriles que no se han estudiado con tanto detalle: las fiebres recurrentes. Éstas se definen como episodios repetidos de fiebre de origen desconocido clásica que se alivian espontáneamente, separadas por un periodo libre de enfermedad (no existe una cantidad de tiempo universalmente aceptada para este periodo, algunos autores consideran un periodo mayor a 48 horas,³ mientras otros prefieren uno mayor a dos semanas⁴). Se trata de un tema relevante que merece mayor estudio porque se ha observado que 18 a 42% de las fiebres de origen desconocido corresponden a fiebres recurrentes; sin embargo, aproximadamente 50% de éstas permanecen sin diagnóstico, una cantidad significativamente mayor que las fiebres de origen desconocido con fiebres continuas.

Se han identificado varias causas de fiebres recurrentes en el adulto (**Cuadro 1**).^{5,6} Existe mayor cantidad de artículos acerca del tratamiento de fiebres recurrentes en pacientes pediátricos. Esto podría deberse a que sea un cuadro más común en este grupo etario, aunque no parecen haber estudios que comparen la incidencia de fiebres recurrentes entre pacientes pediátricos y adul-

tos. Otra razón podría ser que varias causas de fiebres recurrentes (como las inmunodeficiencias primarias) suelen diagnosticarse en la infancia. Por esta razón nos enfocaremos en las fiebres recurrentes en adultos.

A continuación describimos algunas de las enfermedades más importantes.

Fiebre mediterránea familiar

La fiebre mediterránea familiar es la más común de estas enfermedades. Se hereda de manera autosómica recesiva y se caracteriza por ataques cortos de fiebre y serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis o artritis), ocasionalmente también se afecta la piel. El 90% de los pacientes tiene su primer ataque antes de los 20 años de edad, los ataques duran aproximadamente tres días y pueden manifestarse una vez a la semana o varias veces durante un año.

Esta enfermedad afecta predominantemente a personas del Mediterráneo, incluidos judíos sefarditas, árabes y armenios. Es una enfermedad poco frecuente en el resto del mundo, aunque se han reportado casos en Francia, Alemania, Grecia, España, Italia, Estados Unidos y Australia. Turquía es el país con el mayor número de pacientes afectados, con prevalencia de 1:400 a 1:1000, con un total de 100,000 pacientes con fiebre mediterránea familiar.^{7,8} Los pacientes afectados tienen una mutación en el gen MEFV, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica para una proteína llamada pirina o marenostina, que juega un papel decisivo en la apoptosis y en las vías de inflamación. La pirina se expresa en células mieloides, principalmente en neutrófilos, eosinófilos y monocitos. Esta proteína tiene un papel importante en el sistema inmunológico innato, es un componente principal del inflammasoma, un complejo de proteínas que al activarse libera IL-1 β y causa apoptosis. Al detectar señales de peligro

Cuadro 1. Causas de fiebres recurrentes en el adulto

Infeciosas: procesos infecciosos de vías biliares o urinarias, focos bacterianos profundos localizados, cuerpos extraños infectados, endocarditis, tuberculosis, yersiniosis, brucelosis, fiebre Q, bartonelosis, rickettsiosis, malaria, borreliosis, meningococcemia crónica, fiebre por mordedura de rata, enfermedad de Whipple, tripanosomiasis africana, leishmaniasis visceral, melioidosis, síndrome de reconstitución inmunitaria

Neoplásicas: cáncer de colon, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos, mastocitosis, histiocitosis, enfermedad de Castleman, síndrome de Schnitzler

Inflamatorias: enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Behçet, policondritis recidivante, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías, condrocalcinosis, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, vasculitis asociadas con ANCA, panarteritis nodosa, enfermedad de Takayasu, síndrome de Kikuchi-Fujimoto

Hereditarias: fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado con el receptor del TNF, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical

Otras: neutropenia cíclica, neumonitis por hipersensibilidad, fiebre por humos de metales, mixoma cardíaco, trombosis venosa profunda, embolización de cristales de colesterol, feocromocitoma/paraganglioma, fiebre medicamentosa, fiebre facticia, gastroplastia, procesos hemolíticos, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry

intracelulares interactúa con el citoesqueleto, lo que puede estar implicado en la detonación de los ataques mediados por neutrófilos. También activa otros mediadores de inflamación, como IL-18. Las funciones proinflamatorias de la pirina sugieren que las mutaciones relacionadas con la fiebre mediterránea familiar tienen en realidad una ganancia de función; sin embargo, existen estudios que demuestran que la pirina también contribuye al alivio de la inflamación.

Se han identificado más de 60 mutaciones hasta el momento, entre ellas las más frecuentes son: M694V, M694I, V726A, M680I y E148Q. Éstas representan 75% de las mutaciones en casos típicos de pacientes árabes, turcos, judíos y armenios. Entre estas mutaciones, M694V se asocia con una forma más severa de enfermedad y es la más frecuente, mientras que E148Q se asocia con una forma más leve. La fiebre mediterránea familiar tiene penetrancia incompleta y expresividad variable, por lo que algunos de los pacientes con mutaciones en MEFV no tienen síntomas de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de otros factores genéticos que influyen en la expresividad de la enfermedad. Se ha visto que el gen A de la cadena relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MICA) tiene un efecto modificador en el fenotipo de la enferme-

dad. En términos clínicos la fiebre mediterránea familiar se divide en dos fenotipos: el tipo 1 se caracteriza por fiebres recurrentes superiores a 38°C (95% de los casos), poliserositis (peritonitis estéril, pleuritis, pericarditis y sinovitis) y lesiones cutáneas similares a erisipela. La mitad de los pacientes tienen síntomas prodrómicos. El tipo 2 tiene como manifestación inicial y única la amiloidosis. En los estudios de laboratorio puede encontrarse elevación de los reactantes de fase aguda, como: proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico (SAA) y fibrinógeno, también puede existir leucocitosis con neutrofilia.

La principal y más letal complicación es la amiloidosis secundaria. Ésta resulta del depósito de amiloide en los tejidos, producto proteolítico del amiloide A sérico. La sobreproducción de éste tiene como consecuencia la acumulación de proteína fibrilar y la aparición de amiloidosis.⁹ Antes de la aparición de la colchicina la amiloidosis ocurría en 60 a 75% de los pacientes mayores de 40 años. Hoy día la amiloidosis es casi completamente prevenible en pacientes con buen apego al tratamiento con colchicina. La aparición de la amiloidosis no está asociada con la severidad o frecuencia de los ataques. Se ha visto que los pacientes judíos con ascendencia sefardí tienen mayor riesgo de padecer amiloi-



dosis secundaria que los judíos ashkenazi. Los pacientes con la mutación M694V también tienen mayor riesgo de padecer esta complicación. Varios órganos pueden verse afectados en la amiloidosis secundaria, pero los más frecuentes son los riñones (90%) y el aparato gastrointestinal (20%). La afección renal clásicamente causa enfermedad renal crónica y proteinuria en rangos nefróticos. La hepatomegalia, esplenomegalia y polineuropatía se manifiestan con menor frecuencia y la afección cardíaca es muy rara.¹⁰ En nuestra experiencia, hemos atendido a múltiples pacientes con fiebre mediterránea familiar que se manifiesta como distintos cuadros recurrentes: abdomenes agudos con laparotomías negativas,¹¹ precordialgias acompañadas de disnea,¹² pericarditis recidivantes¹³ e, incluso, fiebres aisladas.¹⁴ Además, describimos el primer caso de fiebre mediterránea familiar asociada con síndrome antifosfolípido.¹⁵ Realizamos un seguimiento de 20 años en 52 pacientes con fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México: 39 provenientes de la Ciudad de México y 13 de Damasco, Siria. Todos los pacientes recibieron tratamiento con colchicina, algunos de manera continua y otros únicamente durante las crisis, sin que ninguno de ellos haya padecido amiloidosis renal. Esto sugiere que probablemente existen factores ambientales (afuera del área del Mediterráneo) que protejan contra esta complicación.¹⁶

El diagnóstico de fiebre mediterránea familiar es clínico (**Cuadro 2**),¹⁷ se apoya con la etnia del paciente y sus antecedentes familiares. Los estudios genéticos sirven para confirmar el diagnóstico y para dar orientación a los familiares. La colchicina ha sido el principal tratamiento de la fiebre mediterránea familiar desde hace más de 40 años, previene completamente los ataques en 60 a 65% de los pacientes e induce remisión parcial en 30 a 35%. Su administración regular elimina el riesgo de amiloidosis a largo plazo. Actúa interviniendo con la función del

citoesqueleto al inhibir la polimerización de tubulina- β , previniendo la activación, degranulación y migración de los neutrófilos. Algunos de los efectos adversos reportados son diarrea transitoria y elevación de transaminasas. A pesar del apego adecuado al tratamiento con colchicina a la máxima dosis tolerada, 5 a 10% de los pacientes siguen padeciendo ataques. Los pacientes con mutaciones M694V/M694V requieren dosis más altas, reportan más efectos adversos y mayor número de ataques. Incluso 10% de estos pacientes no refiere alivio de los síntomas al tomar colchicina. Los antagonistas de IL-1 se han propuesto como tratamiento para los pacientes con fiebre mediterránea familiar resistente a colchicina. Los que han sido probados en ensayos clínicos son anakinra, canakinumab y riloncept.¹⁸

Síndrome periódico asociado con el receptor del TNF (TRAPS)

Esta afección se conocía previamente como fiebre hiberniana familiar, debido a que los primeros casos se describieron en Irlanda (Hibernia en latín). El nombre ha caído en desuso porque se ha visto que afecta a todas las etnias. Su prevalencia es de aproximadamente 1:1,000,000.¹⁹ Demuestra una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. El gen afectado (TNFRSF1A) se encuentra en el cromosoma 12p13 y codifica al receptor del factor de necrosis tumoral (TNFr). Este receptor se almacena principalmente en el aparato de Golgi y una pequeña fracción es mandada a la superficie celular (usualmente tras estímulos proinflamatorios). Cuando aumentan las concentraciones séricas de TNF, éste se acopla a su receptor y puede llevar a la supervivencia, inflamación o apoptosis celular dependiendo de un equilibrio complejo de vías de señalamiento intracelular. Se han identificado 86 mutaciones asociadas con la aparición de la enfermedad, de las cuales las más comunes son la disrupción de residuos

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar

Criterios mayores	Criterios de apoyo
Ataques típicos* 1. Peritonitis (generalizada) 2. Pleuritis (unilateral) o pericarditis 3. Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) 4. Fiebre aislada	1. Antecedente familiar de fiebre mediterránea familiar 2. Etnia sugerente 3. Edad menor a 20 años al inicio de la enfermedad Características de los ataques 4. Severos, se requiere reposo en cama 5. Remisión espontánea 6. Intervalos libres de síntomas 7. Respuesta inflamatoria transitoria con uno o más resultados de laboratorio alterados: leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), amiloide A sérico, fibrinógeno
Criterios menores	
Ataques incompletos en**: 1. Abdomen 2. Tórax 3. Articulación 4. Dolor de miembros pélvicos tras esfuerzo físico 5. Respuesta favorable a colchicina	8. Hematuria o proteinuria episódica 9. Laparotomía negativa o extirpación de apéndice normal 10. Consanguinidad de padres

* Los ataques típicos muestran todas las siguientes características: dolor, recurrencia de ataques (≥ 3 del mismo tipo), fiebre en la mayor parte de los ataques (temperatura rectal ≥ 38°C), duración corta (12 horas-3 días).

** Los ataques incompletos son ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen con todas las características de los ataques típicos.

Diagnóstico: ≥ 1 criterios mayores, ≥ 2 criterios menores, 1 criterio menor + 5 criterios de apoyo, o 1 criterio menor + ≥ 4 de los primeros 5 criterios de apoyo.

de cisteína (39%), R92Q (34%) y T50M (10%). La patogenicidad de estas mutaciones aún no queda clara, pero se han propuesto varios mecanismos. La hipótesis de la “liberación defectuosa del receptor” postula que éste es incapaz de desacoplarse de las células donde se produce y consecuentemente no entra a la circulación para atenuar la respuesta inflamatoria del TNF circulante. La hipótesis del “señalamiento independiente del ligando” postula que el receptor mutante causa activación aberrante de NF-κB y MAPK principalmente, sin tener que existir el complejo receptor-ligando (TNFr-TNF). La hipótesis de “respuesta a proteínas desdobladas” postula que los receptores mutantes no adquieren una estructura adecuada y en consecuencia se acumulan dentro del retículo endoplásmico, desencadenando una respuesta inflamatoria intensa. Cualquiera de estos defectos culmina en un estado proinflamatorio de las células, que se acentúa durante periodos de estrés, pero que también es evidente cuando las células se encuentran en reposo. Según la mutación puede observarse un perfil de citocinas distinto, pero se han observado concentraciones aumentadas

de IL-6, TNF, IL-8, PCR, IL-1β, amiloide A sérico e IL-12; así como concentraciones disminuidas de IL-4 (citocina antiinflamatoria).²⁰

Los síntomas suelen iniciar durante la infancia (edad media de 4.3 años), aunque 22% de los pacientes inician después de los 18 años de edad. La edad promedio al diagnóstico es de 25.9 años. Casi 90% de los pacientes demuestran un curso recurrente de la enfermedad, caracterizado por ataques de duración variable (media de 10.8 días) que ocurren en promedio 7.7 veces al año, separados por periodos libres de enfermedad. La mayoría de los pacientes (58%) muestra un patrón temporal irregular de ataques y 25% refiere que la enfermedad fue precipitada por uno de varios factores (estrés emocional, ciclo menstrual, fatiga, infecciones, ejercicio o inmunizaciones). Sin embargo, 12% de los pacientes sí muestra un patrón temporal regular. Los ataques se caracterizan por la aparición de fiebre (88%), dolor en las extremidades (85%), dolor abdominal (74%), dermatosis (63%) y manifestaciones oculares (45%). Se han reportado distintas dermatosis, pero comúnmente



son manchas eritematosas (maculopapulares o urticarianas), en sitios localizados de dolor que migran en dirección centrífuga. En cuanto a las manifestaciones oculares puede existir edema o dolor periorbitario y conjuntivitis. Otras manifestaciones menos comunes incluyen faringitis, síntomas gastrointestinales y linfadenopatías.

La principal complicación es la amiloidosis por depósito de amiloide A sérico, que afecta a 10% de los pacientes a una edad promedio de 43 años (intervalo: 20-77). Las mutaciones con disrupción de residuos de cisteína y la mutación T50M se han asociado con mayor penetrancia, agresividad de la enfermedad y riesgo de amiloidosis. Asimismo, la mutación R92Q se relaciona con menos agregación familiar, más cefaleas, menos manifestaciones cutáneas u oculares, tendencia a mejorar con la edad o iniciar en la edad adulta y nunca se ha asociado con amiloidosis. Los pacientes que padecen amiloidosis suelen tener una enfermedad de evolución más larga (aproximadamente 39 años) y la mayoría inicia durante la infancia.²¹ Puede establecerse un diagnóstico clínico (**Cuadro 3**),²² aunque los estudios genéticos son confirmatorios, además de que pueden proporcionar información pronóstica importante.

Cuadro 3. Criterios propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de síndrome periódico asociado con el receptor del TNF

Existencia de	Puntos
Edema periorbitario	+21
Duración de episodios mayor de 6 días	+19
Dermatosis migratoria típica	+18
Mialgias	+6
Antecedentes heredofamiliares	+7
Ausencia de	Puntos
Vómito	+14
Estomatitis aftosa	+15
Punto de corte para diagnóstico	≥ 43

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).

El tratamiento de la enfermedad está encaminado a controlar los síntomas, prevenir recurrencias y disminuir el riesgo de amiloidosis. Se prescriben AINEs o con más frecuencia esteroides para abortar agudizaciones. El etanercept puede disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y es de especial beneficio en pacientes con mutaciones de alto riesgo de padecer amiloidosis.²³ Paradójicamente, el infliximab (otro medicamento anti-TNF) suele agudizar la enfermedad, lo que puede ser una importante pista diagnóstica.²⁴ Aunque por esta razón la administración de infliximab no se recomienda, un paciente obtuvo buena respuesta tras fracasar el tratamiento con etanercept.²⁵ Sin embargo, los casos resistentes al tratamiento con etanercept suelen ser tratados con medicamentos anti-IL-1, como anakinra²⁶ o canakimumab.²⁷ Hace poco también se describió la administración exitosa de medicamentos anti-IL-6, como tocilizumab.²⁸

Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD): síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)

Los primeros casos de esta enfermedad se reportaron en Holanda, por lo que solía conocerse como fiebre holandesa. Sin embargo, después se describió en Francia, Inglaterra, Alemania, Italia, República Checa, Turquía, Estados Unidos y Japón.²⁹ Los pacientes afectados tienen una mutación en el gen de la mevalonato quinasa (MVK). Esta enzima se expresa en múltiples tejidos y cataliza la fosforilación de ácido mevalónico a 5-fosfomevalonato, un paso esencial en la vía del colesterol y biosíntesis de isoprenoides, compuestos importantes en muchos procesos celulares.³⁰ Hasta la fecha se conocen 204 variantes de la secuencia de este gen. La mutación más frecuente es V377I, seguida por I268T. Las mutaciones en este gen llevan a la disminución en la actividad o cantidad de MVK, lo que resulta en la acumulación de ácido mevalónico y disminución en la producción de isoprenoides antiinflamatorios, promoviendo un estado proinflamatorio.³¹ Tiene herencia autosómica recesiva.

Es una afección extremadamente rara, en todo el mundo se han reportado aproximadamente 300 casos, aunque probablemente esta cifra esté subestimada. Reportes publicados de poblaciones europeas mencionan que la prevalencia estimada va de 1:200,000 a 1:1,000,000.

La deficiencia de mevalonato quinasa puede manifestarse clínicamente como síndrome de hiperinmunoglobulinemia D o aciduria mevalónica, que es menos común y más severa. Se caracteriza por ataques de fiebre recurrentes, que por lo general exceden los 40°C (la fiebre es mayor en aciduria mevalónica que en síndrome de hiperinmunoglobulinemia D), duran cuatro a seis días y se manifiestan de manera irregular cada dos a ocho semanas. Los ataques febriles pueden acompañarse de linfadenopatía (principalmente cervical), esplenomegalia, artralgias, mialgias, malestar gastrointestinal (diarrea y vómito), dermatosis (maculopapular eritematosa), aftas, faringitis, cefalea, fatiga y malestar general. La mayoría de los pacientes padece el primer ataque antes del año de edad; sin embargo, puede variar desde la primera semana de vida hasta la edad de 20 años, la edad promedio de diagnóstico es de 8 a 10 años. Estos ataques pueden ser precipitados por inmunizaciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas o estrés. Además, los pacientes con aciduria mevalónica pueden padecer retraso en el crecimiento intrauterino, defectos congénitos (cataratas, dismorfias craneofaciales y acortamiento de extremidades), falla de medro, retraso psicomotor, ataxia cerebelar progresiva e hipotonía. Las principales complicaciones a largo plazo que se han observado son amiloidosis, contracturas articulares y adherencias abdominales.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, lo más importante es la elevación de inmunoglobulina D sérica (IgD), que suele elevarse por encima de 100 UI/mL, aunque las concentraciones normales no excluyen el diagnóstico. También puede

encontrarse elevación de inmunoglobulina A (IgA) y durante los ataques puede haber elevación de PCR, VSG, leucocitos (principalmente neutrófilos), ferritina y amiloide A sérico. Puede medirse el ácido mevalónico en orina, que tiene elevación mínima durante los ataques febriles en los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y se normaliza entre ataques, aunque permanece elevado de manera crónica en pacientes con aciduria mevalónica.³² El diagnóstico de síndrome de hiperinmunoglobulinemia D es clínico, debe sospecharse cuando un paciente padece síntomas sugerentes de la enfermedad (**Cuadro 4**).²² Posteriormente deben medirse las concentraciones séricas de IgD e IgA. La elevación de IgD con o sin elevación de IgA es suficiente para confirmar el diagnóstico. Si el resultado es negativo puede solicitarse una prueba genética para un diagnóstico definitivo y valorar el riesgo en familiares.

La primera línea de tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), porque éstos disminuyen la intensidad y duración de la fiebre y alivian los síntomas acompañantes. En el *Eurofever Registry* 39 de 67 (58%) pacientes recibieron AINEs durante los ataques febriles

Cuadro 4. Criterios diagnósticos propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de deficiencia de mevalonato quinasa

Existencia de	Puntos
Inicio de síntomas antes de los dos años de edad	+10
Estomatitis aftosa	+11
Adenomegalias generalizadas o esplenomegalia	+8
Adenomegalias dolorosas	+13
Diarrea (ocasional o frecuente)	+20
Diarrea (constante)	+37
Ausencia de	Puntos
Dolor torácico	+11
Punto de corte para el diagnóstico	≥ 42

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).



por razón necesaria, se observó una respuesta completa en 5 pacientes (13%) y parcial en 25 (64%).³³ En caso de que no exista una respuesta adecuada con AINEs el siguiente paso es el tratamiento con esteroides, con los que se reportó respuesta completa en 24% de los pacientes y parcial en 67%. Otras opciones que se han prescrito son los antagonistas del receptor de IL-1 ya sea por razón necesaria o en dosis continuas, con los que se encontró mayor beneficio: 30% de respuesta completa y 70% de respuesta parcial. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad contra IL-1 β , también ha mostrado resultados prometedores en estudios retrospectivos. Los inhibidores de TNF- α (etanercept y adalimumab) pueden considerarse biológicos de primera línea junto con los inhibidores del receptor de IL-1. Otros agentes que se han estudiado son tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6), tipifarnib y lonafarnib (inhibidores de farnesiltransferasa) y el alendronato. La colchicina, estatinas, antibióticos, talidomida y ciclosporina se han probado sin demostrar eficacia. En casos resistentes, como última opción puede hacerse un trasplante de hígado o trasplante de células madre hematopoyéticas.³⁴

Síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS) o criopirinopatías

Clásicamente se describieron tres síndromes, que representaban fenotipos cada vez más agresivos de un mismo espectro fisiopatológico: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal, también conocida como síndrome articular-cutáneo-neurológico infantil crónico. Es un grupo raro de enfermedades, con prevalencia estimada de 1:360,000.³⁵ Muestran un patrón hereditario autosómico dominante. La tendencia actual es referirse a un síndrome periódico asociado con criopirina porque los pacientes a menudo pade-

cen cuadros mixtos difíciles de categorizar por la superposición de características provenientes de estos síndromes. Sin embargo, es de utilidad estar familiarizado con los cuadros clásicos:

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (fenotipo más leve): la mayoría de los casos inicia antes de los seis meses de edad. Se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre, urticaria, artralgias y conjuntivitis. Estos ataques ocurren una a dos horas tras exponerse a un ambiente frío y suelen durar 12 a 24 horas. Otros síntomas menos frecuentes son náusea, mareo, polidipsia, diaforesis, cefalea y fatiga. Menos de 2% de los pacientes padecen amiloidosis o secuelas neurológicas.

Síndrome de Muckle-Wells (fenotipo intermedio): la edad de inicio es variable, pero suele ser antes del año de vida. Sigue un curso que tiende a la cronicidad con agudizaciones caracterizadas por urticaria, fiebre, somnolencia, artralgias, cefalea y conjuntivitis, que suelen durar uno a tres días. También puede haber otras manifestaciones oculares, como uveítis, epiescleritis, papiledema o ceguera. Se han descrito varios desencadenantes, entre ellos fatiga, ejercicio, estrés y frío. Hasta 85% de los pacientes padece sordera neurosensorial bilateral, con algunos de los casos más tempranos alrededor de 10 años de edad. Cerca de 25% de los pacientes padece amiloidosis.

Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal/síndrome articular-cutáneo-neurológico infantil crónico (fenotipo más agresivo): suelen iniciar durante el periodo neonatal con la tríada de urticaria crónica, afectación musculoesquelética y daño del sistema nervioso central. La mayor parte de las mutaciones suele aparecer *de novo*. La afección del sistema nervioso puede incluir: meningitis aséptica, hipertensión intracraneal, déficit cognitivo, cefaleas, convulsiones, eventos vasculares cerebrales, papiledema y

sordera o ceguera progresivas (o ambas). La afección musculoesquelética incluye deformidades osteoarticulares (principalmente en grandes articulaciones como la rodilla), dedos en palillo de tambor, protuberancia frontal, nariz en silla de montar, hipoplasia mediofacial y talla baja. A pesar de que la amiloidosis es poco frecuente, estos pacientes tienen mayor mortalidad comparada con los otros dos fenotipos debido a su afección neurológica.³⁶

Estas enfermedades surgen por mutaciones de la criopirina (del griego κρυο “helado” y πυρ “fuego”), que es codificada por el gen NLRP3 en el cromosoma 1q44. La criopirina es una proteína que forma parte del inflammasoma NALP3. Los inflammasomas son complejos proteicos que forman parte del sistema inmunitario innato y suelen encontrarse en macrófagos y neutrófilos. Al ser estimulada la criopirina causa que el inflammasoma desencadene una serie de reacciones que culminan en la activación y liberación de la citocina proinflamatoria IL-1 β . Se ha visto que la criopirina puede ser estimulada por varias sustancias, entre ellas ARN bacteriano, coadyuvantes utilizados en vacunas y cristales de urato monosódico o pirofosfato cálcico dihidratado, entre otros. La mayor parte de las mutaciones patogénicas causan “ganancia de función”, que resulta en una criopirina hiperactiva y, en consecuencia, en hipersecreción de IL-1 β .³⁷ Las criopirinopatías en general afectan principalmente a pacientes caucásicos (94%). Aunque los pacientes inician con síntomas a la edad promedio de 0.8 años, la edad promedio al diagnóstico es de 15 años. Cerca de 57% de los pacientes padece una enfermedad crónica (con síntomas prácticamente diarios), mientras que el otro 43% refiere sólo ataques agudos. En los pacientes con un cuadro caracterizado por ataques agudos recurrentes, los ataques siempre se acompañan de fiebre. La duración y frecuencia de estos ataques son sumamente variables. Las manifestaciones más comunes incluyen urticaria (97%), afecta-

ción musculoesquelética (86%), fiebre (84%), síntomas oftalmológicos (71%), sordera (42%), y síntomas neurológicos (40%). Una minoría de los pacientes tiene afecciones graves en distintos sistemas. La afección musculoesquelética severa sólo se observa en 4% de los pacientes e incluye: contractura articular, sobrecrecimiento de la rótula (que puede adquirir una apariencia tumoral), deformidad ósea, erosión ósea o lesión osteolítica. La afección neurológica severa se observa en 12% de los pacientes e incluye: convulsiones, hidrocefalia o retraso mental. La afección oftalmológica severa se observa en 12% de los pacientes e incluye: atrofia del nervio óptico, catarata, glaucoma o discapacidad visual. Sólo 4% de los pacientes padece amiloidosis.³⁸ La mutación R260W (26%) se asocia con ataques agudos desencadenados por el frío, antecedentes hereditarios, inicio de síntomas después de los seis meses de edad, y se considera de buen pronóstico. Otras mutaciones de relativamente buen pronóstico que comparten un fenotipo similar son: V198M, E311K (aunque comúnmente se asocia con sordera), A439V y Q703K. La mutación T348M (15%) se asocia con un inicio previo a los 6 meses de edad, curso crónico, sordera y se considera de mal pronóstico. Este fenotipo suele asociarse con afecciones orgánicas severas y también se observa en pacientes con la mutación D303N y otras mutaciones raras (particularmente somáticas). Puede establecerse un diagnóstico clínico (**Cuadro 5**),²² pero el estudio genético es confirmatorio, además de que da información respecto al pronóstico.

Existen tres medicamentos principales para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados con criopirina: anakinra, canakimumab y rilonacept. Todos actúan inhibiendo IL-1 y disminuyendo el estado inflamatorio (lo que puede vigilarse con las concentraciones séricas de PCR y amiloide A sérico), con alivio o estabilización de complicaciones secundarias y mejoría en la calidad de vida. El tratamiento está indicado en



Cuadro 5. Criterios propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de síndromes periódicos asociados con criopirina

Existencia de	Puntos
Urticaria	+25
Sordera neurosensorial	+25
Conjuntivitis	+10
Ausencia de	Puntos
Faringitis exudativa	+25
Dolor abdominal	+15
Punto de corte para diagnóstico	≥ 52

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).

pacientes con síntomas activos e inflamación persistente.³⁹

Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA)

El PFAPA es una afección que difiere en algunos aspectos con las enfermedades previamente descritas. Por esta razón a veces no se considera una enfermedad autoinflamatoria, pero en caso de hacerlo se trata de la más común de todas. La incidencia anual es de aproximadamente 3 casos por cada 10,000 pacientes menores de cinco años de edad, afecta principalmente al sexo masculino.⁴⁰ Aunque se trata de un padecimiento predominantemente de la edad pediátrica, se han reportado varios casos en adultos.⁴¹ Las dos principales diferencias que muestra con el resto de las enfermedades autoinflamatorias es que parece tener una causa multifactorial y demuestra una franca puntualidad periódica de los ataques.

Estudios recientes sugieren hiperactividad del inflamasoma, similar a otras enfermedades autoinflamatorias. Las dos mutaciones identificadas que se sospecha pudieran causar esta hiperactividad son MEFV E148Q y NLRP3 Q703K (genes implicados en la fiebre mediterránea familiar y los síndromes periódicos asociados

con criopirina, respectivamente). Sin embargo, estas mutaciones por sí solas no explican completamente la fisiopatología de la enfermedad, por lo que sigue considerándose una afección poligénica, de herencia compleja.^{42,43}

El cuadro clínico se caracteriza por ataques febriles recurrentes acompañados por estomatitis aftosa y faringitis o adenitis cervical (o ambas). Estos ataques suelen durar cuatro a cinco días y suelen ocurrir cada tres a seis semanas. Durante el transcurso de la enfermedad ocurre una fase verdaderamente periódica, en la que el mismo paciente (o usualmente sus padres) puede anticipar cuándo ocurrirá el próximo ataque debido a la regularidad de los intervalos. Otros síntomas incluyen dolor abdominal o de extremidades, náusea y vómito, entre otros.⁴⁴ El diagnóstico se basa en criterios clínicos (**Cuadro 6**).⁴⁵⁻⁴⁷

Cuadro 6. Criterios diagnósticos del síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical

Fiebre regularmente recurrente con edad de inicio temprana (antes de cinco años*)
Síntomas constitucionales en ausencia de una infección de la vía aérea superior con por lo menos uno de los siguientes signos clínicos:
a) Estomatitis aftosa
b) Linfadenitis cervical
c) Faringitis
Exclusión de neutropenia cíclica**
Intervalos completamente asintomáticos entre ataques
Crecimiento y desarrollo normales

* Aunque es una enfermedad que ocurre predominantemente en pacientes pediátricos, se han reportado varios casos en adultos, quienes suelen padecer ataques más largos, aunque menos frecuentes. El carácter periódico de los ataques parece ser casi exclusivo de los pacientes pediátricos. Los adultos tienden a padecer sólo un síntoma “clásico” y más síntomas “atípicos” (artralgias, mialgias, cefalea, fatiga, manifestaciones oculares o dermatológicas).

** Se trata de la otra afección que debe considerarse en una fiebre verdaderamente periódica (usualmente en intervalos de 21 días). Su cuadro clínico puede ser muy similar al de síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical, por lo que puede ser útil solicitar cuenta de neutrófilos tres veces por semana, durante seis semanas para diferenciarlas. Otra alternativa sería el estudio genético del gen afectado (ELANE).

Las agudizaciones de la enfermedad se tratan con esteroides (usualmente prednisona o beta-metasona), puede darse una segunda dosis al segundo día si la fiebre persiste. La respuesta a esta monodosis suele ser notable y es un dato que apoya el diagnóstico y puede ayudar a diferenciar la afección de otras enfermedades autoinflamatorias. En cuanto a tratamientos profilácticos, se ha descrito principalmente la administración de colchicina, aunque también se ha postulado la prescripción de cimetidina, anakinra y vitamina D. El tratamiento quirúrgico es controvertido, puede realizarse amigdalectomía o adenoamigdalectomía. Aunque algunos estudios han mostrado mejoría notable e incluso remisión del cuadro tras la intervención quirúrgica, no parece ser una solución universal por lo que es una opción que debe discutirse con pacientes selectos (resistentes a tratamiento médico o con agudizaciones frecuentes). No se ha visto beneficio de la intervención quirúrgica en pacientes adultos, quienes pueden iniciar con el cuadro incluso con el antecedente de amigdalectomía en la infancia. Por lo general, la enfermedad es de alivio espontáneo antes de la adolescencia, sin complicaciones a largo plazo. Aún no existen estudios que hayan analizado el pronóstico a largo plazo en poblaciones adultas.⁴⁸

El **Cuadro 7** resume las características principales de las enfermedades descritas en este artículo.

CONCLUSIÓN

Las fiebres recurrentes corresponden a una proporción importante de las fiebres de origen desconocido, pero aún no se han reconocido como un enigma diagnóstico tan importante como el grupo al que pertenecen. Un grupo importante de fiebres recurrentes son las en-

fermedades autoinflamatorias, que ocurren por disregulación de la inmunidad innata.

La definición actual de fiebre recurrente no parece adecuada porque hace referencia a episodios de fiebre de origen desconocido (más de 3 semanas) repetitivos. Esto excluiría la mayoría de los casos de enfermedades autoinflamatorias, por lo que consideramos que la fiebre recurrente debería ser redefinida. Aunque la mayoría de los casos de enfermedades autoinflamatorias inician durante la edad pediátrica, varios casos se han descrito en adultos. Además, es común que estas entidades tomen años en diagnosticarse (media de 12 años), por lo que nos parece importante que el internista esté familiarizado con ellas. Curiosamente, los pacientes que padecen estas enfermedades durante la edad adulta parecen expresar un fenotipo menos agresivo que los que empiezan a edades más tempranas.⁴⁹

Los criterios diagnósticos de estas enfermedades siguen perfeccionándose, por lo que es importante consultar los más recientes al momento de sospechar alguna de ellas. Existen herramientas disponibles en línea que pueden ser útiles para el diagnóstico (*Eurofever Classification Criteria*⁵⁰) o seguimiento (*Autoinflammatory Diseases Activity Index*⁵¹) de estas enfermedades.

Aunque discutimos las enfermedades autoinflamatorias más comunes en esta revisión (fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado con el receptor del TNF, deficiencia de mevalonato quinasa, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical), existen varias otras: deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, síndrome PAPA, síndrome de Blau, entre otros.

**Cuadro 7.** Características principales de las enfermedades autoinflamatorias

Enfermedad	Gen y proteína	Herencia	Principales manifestaciones clínicas	Duración del episodio febril	Tratamiento de primera línea
Fiebre mediterránea familiar	MEFV (pirina)	AR	Serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis, artritis). Lesiones cutáneas similares a erisipela	3 días	Colchicina
Síndrome periódico asociado con el receptor del TNF	TNFRSF1A (receptor de TNF 1)	AD	Artralgias, mialgias Dolor abdominal Dermatosis (migratoria) Edema periorbitario	10.8 días (media)	Etanercept (esteroides para agudizaciones)
MKD	MVK (mevalonato quinasa)	AR	Linfadenopatía cervical Artralgias, mialgias Esplenomegalia Malestar gastrointestinal Dermatosis maculopapular eritematosa	4-6 días	AINEs
Síndromes periódicos asociados con criopirina	NLRP3 (criopirina)	AD	Urticaria Artralgias Conjuntivitis Sordera Síntomas neurológicos	Variable	Anakinra o canakimumab o riloncept
Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical	-	-	Estomatitis aftosa Faringitis Adenitis cervical	4-5 días	Prednisona o betametasona

REFERENCIAS

- Cunha BA. Fever of unknown origin: Clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):867-915.
- Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1189-1211.
- De Kleijn EMH, Vandenbroucke JP, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO) II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study in 167 patients. *Medicine* 1997;76:401-414.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993;72:184-196.
- Zenone T. Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte. *Rev Med Interne* 2015;36(7):457-466.
- Le Moing V, Lepout C. Fièvres intermittentes d'origine infectieuse. *Rev Prat* 2002;52:139-144.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1447.
- Livneh A. Reported at Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond: The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland.
- Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever. *Front. Microbiol* 2016;7:456.
- Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87-98.
- Halabe Cherem J, Rábago Arredondo J. Non-surgical acute abdomen as a clinical expression of Mediterranean familial fever. *Rev Invest Clin* 2007;59(3):212-218.
- Moreno Del Castillo MC, Gómez Romero P, Ángel Juárez VM, Halabe Cherem J. Dolor torácico y disnea como manifestaciones iniciales de fiebre mediterránea familiar. Reporte de caso. *An Med (Mex)* 2014;59(2):148-152.
- Halabe Cherem J, Hamui Sutton A, Cohen Cohen S, Sacal Dumani E, et al. Pericarditis recidivante y fiebre mediterránea familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47(2):211-214.
- Halabe Cherem J, Islas Andrade S, Lifshitz A, Nellen H. Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1347.
- Halabe Cherem J, Nellen Hummel H, Flores Padilla G, Mercado Atri M, Pizutto Chávez J. Familial Mediterranean fever

- and primary antiphospholipid syndrome, a rare association - A case report. *J Vasc Dis* 1995;46(9):859-861.
16. Halabe Cherem J, Pérez Jiménez C, Nellen Hummel H, Mercado Atri M, Sigala Rodríguez C, Castañón González J. Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento por 20 años. *Cir Ciruj* 2004;72:135-138.
 17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879.
 18. Berkun Y, Eisenstein EM. Update on auto-inflammatory diseases and familial Mediterranean fever. *IMAJ* 2016;18:221-224.
 19. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-368.
 20. Turner MD, Chaudhry A, Nedjai B. Tumor necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. *Biosci Rep* 2012;32:105-112.
 21. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-2167.
 22. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799-805.
 23. Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):10.1002/art.33416.
 24. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, et al. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):619-625.
 25. Krenelbaum M, Chaiton A. Successful treatment with infliximab of a patient with tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS) who failed to respond to etanercept. *J Rheumatol* 2010;37(8):1780-1782.
 26. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology* 2015;54(9):1749-1751.
 27. Brizi MG, Galeazzi M, Lucherini OM, et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann Intern Med* 2012;156(12):907-908.
 28. Akasbi N, Soyfoo MS. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with tocilizumab: A case report. *Eur J Rheumatol* 2015;2(1):35-36.
 29. Simon A, Mariman EC, Van Der Meer JWM, Drenth JPH. A Founder Effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Am J Med* 2003;114:148-152.
 30. Kellner U, Stöhr H, Weinitz S, Farmand G, Weber BHF, Mevalonate kinase deficiency associated with ataxia and retinitis pigmentosa in two brothers with MVK gene mutations. *Ophthalmic Genet* 2017:1-5.
 31. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1118.
 32. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):30.
 33. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2795-2805.
 34. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:101-110.
 35. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet A, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011;70:495-499.
 36. Sarabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(7):827-835.
 37. Drenth JPH, van der Meer JWM. The inflammasome - A linchpin of innate defense. *N Engl J Med* 2006;355(7):730-732.
 38. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;74(11):2043-2049.
 39. Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(10):1083-1092.
 40. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr* 2013;102:187-192.
 41. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008;10:358-360.
 42. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: A review of current research. *Mediators Inflamm* 2015;2015:563876.
 43. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A review of the pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(4):18.



44. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr* 2016;105:1140-1151.
45. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
46. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print].
47. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317-2322.
48. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):38.
49. Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, Espinosa G, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmune Rev* 2016;15(1):9-15.
50. Giannina Gaslini Institute. Eurofever Classification Criteria. [Internet]. Disponible en: <<https://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>>.
51. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, et al. Validation of the Autoinflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2168-2173.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Everest[®]

Montelukast

En **ASMA**^{1,5}
y Rinitis Alérgica

El poder
de la **inspiración**

Controla por más tiempo la
inflamación de las vías
respiratorias^{2,3}

Disminuye el uso de
esteroides inhalados³

Mejora la **calidad de vida**
del paciente^{4,5}

Protección antiinflamatoria
por **24 horas**⁴



**DE 6 MESES
A 2 AÑOS**

Sobres con granulado
de 4 mg

**DE 2
A 5 AÑOS**

Tabletas masticables
de 4 mg

**DE 6
A 14 AÑOS**

Tabletas masticables
de 5 mg

**DE 15
AÑOS
EN ADELANTE**

Tabletas
de 10 mg



www.liomont.com



Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico

Valente-Acosta B¹, García-Acosta J²

Resumen

La fiebre amarilla es una infección viral icterico-hemorrágica transmitida por mosquitos del género *Haemagogus* en su ciclo selvático y *Aedes aegypti* en el urbano. En México hubo brotes y epidemias en puertos del Golfo de México y del litoral del Pacífico desde la Colonia hasta mediados del siglo XX. El médico cubano Carlos J Finlay en 1881 expuso la posibilidad de transmisión por medio de vectores, lo que se corroboró en 1890 y en México, en 1903, se iniciaron trabajos de erradicación de vectores logrando el control de la enfermedad con el último caso urbano en 1923 y selvático en 1959. Sin embargo, ante el resurgimiento en nuestro continente es importante la revisión de la enfermedad y estar alertas ante la posible aparición de casos importados o autóctonos en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: fiebre amarilla, arbovirus, fiebres hemorrágicas.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):648-654.

Yellow fever: A concise review given the current epidemiological scenario.

Valente-Acosta B¹, García-Acosta J²

Abstract

Mosquitoes transmit yellow fever, a viral infection characterised by haemorrhage and jaundice. Currently, it is endemic in African and South American countries whereas our country has been declared free of the disease since 1959 following the latest outbreaks and epidemics occurred in coastal cities from both the Gulf of Mexico and the Pacific coast that were registered from the Colony until the middle of century XX. In 1881, Carlos J Finlay, who was a Cuban physician, exposed the hypothesis concerning the transmission of yellow fever by vectors; such theory was corroborated in 1890. In 1903, Mexico started working to eradicate the disease through control of mosquitoes. Finally, in 1923 Mexico achieved the control of the disease with the last urban case registered, whereas the last jungle case was recorded in 1959. However, due to the resurgence of the disease in our continent, it is important to provide the clinician with a comprehensive review of the disease and to raise awareness of the possible occurrence of imported or autochthonous cases in our territory.

KEYWORDS: yellow fever; arbovirus; haemorrhagic fever

¹ Medicina Interna. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197 IMSS, Texcoco de Mora, Estado de México.

Recibido: 18 de abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Benjamín Valente-Acosta
benjamin_valente@comunidad.unam.mx

Este artículo debe citarse como

Valente-Acosta B, García-Acosta J. Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):648-654.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1560>



ANTECEDENTES

La fiebre amarilla es una infección viral hemorrágica que ocurre en humanos y en primates. Es transmitida por mosquitos del género *Haemagogus* en su ciclo selvático, mientras que en el ciclo urbano es transmitido por *Aedes aegypti*. En la actualidad, México no se considera una zona endémica tras los últimos casos registrados en 1957.¹ Sin embargo, ante el escenario epidemiológico actual por los brotes en Brasil y Angola, es necesario estar preparados ante un posible resurgimiento de la enfermedad en nuestras fronteras. Esta revisión busca proveer al clínico de un marco teórico conciso acerca de la enfermedad.

Breve reseña histórica en México

Las crónicas coloniales la refieren como una enfermedad producto de los miasmas y propia de las costas mexicanas, en particular del Golfo de México. Durante las invasiones de los ejércitos de Estados Unidos (1847) y Francia (1863), hubo muertes por fiebre amarilla entre los combatientes. En 1853 hubo un brote en Acapulco mientras que en 1883 en Mazatlán hubo una epidemia en la que murieron 2,541 personas, 16% de la población de la ciudad, afectando notoriamente a personas susceptibles previamente no expuestas, como la famosa cantante de ópera Ángela Peralta, quien falleció a 8 días de haber llegado a las costas mazatlecas.²

En febrero de 1881 el médico cubano Carlos J Finlay, en el Congreso Internacional de Salubridad en Washington y posteriormente en agosto de ese año, en la Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana, Cuba, expuso por primera vez la posibilidad de transmisión de la fiebre amarilla por medio de vectores, en el trabajo: "El mosquito hipotéticamente considerado como el transmisor de la fiebre amarilla", pero fue en julio de 1890 que el Dr. Finlay

recibió autorización para corroborar su hipótesis, mediante el apoyo del Comandante Walter Reed, presidente de una comisión de médicos del ejército de Estados Unidos, para estudiar las enfermedades infecciosas en la isla, descartando la antigua teoría del bacilo icteroide de Saranelli y concluyendo que la fiebre amarilla parecía ser producida por un virus, que no se transmitía por fómites y que la transmisión se asociaba con la picadura de los géneros de mosquitos *Culex*, *Stegomyia fasciatus* y *Aedes aegypti*, que hubiesen picado 12 días antes a un portador, dentro de los primeros 3 días de enfermedad.³

En México el Semanario la Voz de Hipócrates, tomo II, número 21, del 1 de junio de 1884, publicó un artículo basado en las observaciones del Dr. Finley. Ese mismo año, se convocó un Congreso Nacional de Higiene, donde se planteó la necesidad de organizar los servicios sanitarios de la República, pero fue el 1 de septiembre de 1903 que el presidente del Consejo Superior de Salubridad, Dr. Eduardo Liceaga comisionó al Dr. Manuel S Iglesias para iniciar trabajos en el puerto de Veracruz para erradicar a los vectores, y así de 1075 casos con 375 defunciones, se pasó al control del brote en 1910 sin casos. Entre los años 1900 a 1909 se reportaron sólo 4 casos y una defunción en Colima. En 1919, 4 casos y una defunción en Mazatlán y en ese año en el campamento militar Torin en el río Yaqui, de la guarnición de 300 elementos murieron 90, que inicialmente se asociaron con paludismo y posteriormente se ratificaron como fiebre amarilla por el Dr. Andrés Vidales.⁴

En 1920 en Culiacán, Sinaloa, hubo 29 casos con 24 defunciones y en Mazatlán 20 casos con 11 defunciones, con casos aislados en otras poblaciones. En 1921 el presidente Álvaro Obregón decretó la creación de una comisión especial para la campaña contra la fiebre amarilla, en colaboración con la Oficina de Higiene Internacional de la Fundación Rockefeller.⁵ En octubre

de ese año se celebró la 1ª Convención Mexicana de fiebre amarilla, delimitando las zonas endémicas del territorio nacional. El último caso reportado no fatal se registró el 17 de enero de 1923, y en 1925 se estimó desaparecida la fiebre amarilla urbana. De 1957 a 1959 se desarrolló un brote en las selvas del sureste mexicano, que provino desde el Amazonas, en esas fechas se registraron los últimos casos de fiebre amarilla selvática en México.¹

Causa

La fiebre amarilla es causada por el virus de la fiebre amarilla, un arbovirus del género *Flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*. En el mismo género se encuentran los virus del dengue, Zika y del Oeste del Nilo.⁶ El virus de la fiebre amarilla tiene un genoma compuesto por ARN monocatenario de sentido positivo, sólo existe un serotipo con 5 genotipos diferentes (2 circulantes en América y 3 en África). Traduce 10 diferentes proteínas, 3 estructurales (C, M y E) y 7 no estructurales que constituyen la replicasa de ARN.⁷

Epidemiología

El virus de la fiebre amarilla requiere un vector (mosquitos) para infectar a su hospedero (humanos y primates), una vez en el hospedero la infección no es contagiosa (no hay transmisión de humano a humano). Sin embargo, existen reportes de transmisión por lactancia materna⁸ y transfusión sanguínea. Los mosquitos infectados tienen transmisión transovárica, por lo que su descendencia se ve afectada.⁹ El virus de la fiebre amarilla tiene un ciclo primario que infecta a los primates en regiones tropicales del continente africano y Sudamérica, mientras que la transmisión del virus de la fiebre amarilla a los humanos ocurre mediante tres tipos de ciclos:

Ciclo selvático: el humano es accidentalmente infectado por mosquitos selváticos responsables

de perpetuar el ciclo en primates. Ocurre de manera esporádica principalmente en hombres que por razones laborales trabajan en las selvas tropicales de África y Sudamérica.¹⁰ En África el vector más común en este ciclo es *Stegomyia africanus*, mientras que en Sudamérica es por mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes*.¹¹ De forma interesante, los primates en América son susceptibles a la enfermedad. La presencia de monos araña o aulladores enfermos o muertos refleja la existencia de fiebre amarilla y debe ser un punto de vigilancia epidemiológica porque precede a los casos humanos.^{12,13}

Ciclo intermedio: éste ocurre cuando los mosquitos infectan indistintamente humanos y primates, formando así brotes en zonas rurales inmersas en la selva africana. El vector más importante en este ciclo es *Stegomyia simpsonii*.¹⁴

Ciclo urbano: este ciclo ocurre cuando la transmisión corre a cargo de mosquitos (*Aedes aegypti*) y el hospedero primario es el humano. Ocurre en forma de epidemias expansiva por el movimiento de los humanos o por la transportación de mosquitos infectados.¹⁵ El periodo de incubación en *S. aegypti* es de 9 a 12 días, posteriormente el mosquito permanece infectado de por vida y es capaz de transmitir la enfermedad.

Cada año, la fiebre amarilla afecta alrededor de 200,000 personas¹⁶ con mortalidad de 20 a 60%, la tasa de mortalidad es mayor en América.¹⁷ En África, la fiebre amarilla es endémica en 32 naciones, cada año se registran nuevas epidemias en ciudades africanas que han evidenciado un nuevo surgimiento de la enfermedad.¹⁸ Entre las causas de este resurgimiento destaca que la población no es inmune a la fiebre amarilla debido a la baja cobertura de la vacunación, la migración urbana, el cambio climático y la deforestación por el ser humano que invade terrenos propios de la transmisión selvática.^{19,20}



En América, la fiebre amarilla es endémica de ciertas regiones selváticas de Brasil, Argentina, Paraguay, Bolivia, Colombia, Venezuela y Perú.²¹

Cada año se reportan aproximadamente 150 casos de fiebre amarilla principalmente de Colombia y Perú. Sin embargo, en diciembre de 2016, se comenzaron a detectar casos de fiebre amarilla en Brasil, hasta el 6 de abril de 2017 Brasil, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y Surinam registraron casos. En Brasil, se han confirmado 604 casos con 302 muertes con tasa de mortalidad de 33%. Los casos confirmados provienen de 103 municipios en 5 estados (Espíritu Santo, Minas Gerais, Pará, Río de Janeiro y Sao Paulo). Hasta el momento no se ha implicado al mosquito *A. aegypti* en la transmisión, condición que desataría el incremento exponencial de los casos. Sin embargo, esto podría cambiar porque existen casos confirmados en grandes ciudades como Vitoria y Salvador.²²

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la fiebre amarilla es bastante amplio, desde infección asintomática hasta insuficiencia orgánica múltiple con choque y coagulopatía. Según estudios de campo hechos en África, la mayoría de casos son asintomáticos, por cada 7 a 12 infectados asintomáticos hay una infección por fiebre amarilla sintomática.²³

Tras la picadura del mosquito, el periodo de incubación es de 3 a 6 días, en casos fulminantes la muerte sobreviene a la semana de iniciados los síntomas. El cuadro clínico se divide en 3 fases, aunque la mayoría de los pacientes que tienen infección sintomática sólo cursan con la primera fase.

Periodo de infección: se caracteriza por fiebre, malestar general, adinamia, cefalea intensa, fotofobia, dolor lumbosacro, mialgias en miembros pélvicos, anorexia, vómito, lipotimia. La dura-

ción de este cuadro es de uno a cuatro días. Es importante señalar un signo no patognomónico de la infección dentro de la semiología, el signo de Faget, bradicardia relativa en consideración del grado de fiebre.

Periodo de remisión: ocurre en aproximadamente 15% de los casos en el que hay remisión de la fiebre por un periodo que va de 6 a 24 horas para dar pie a la tercera fase.

Periodo de intoxicación: recurrencia de todos los síntomas vistos en la primera fase, aunada a la aparición de ictericia y hemorragias (epistaxis, sangrado gingival, hematemesis, melena). En esta fase sobreviene la insuficiencia hepática con elevación de transaminasas y depleción de los factores de coagulación, así como insuficiencia renal compuesta por albuminuria y posteriormente anuria. En un estudio retrospectivo de cohorte efectuado en Brasil, Tuboi y colaboradores reportan que la elevación de AST > 1200 UI/L y la ictericia son factores pronósticos de mortalidad.²⁴

Diagnóstico

En los pacientes con sospecha de fiebre amarilla es importante realizar estudios de laboratorio que detallen el estado de las células sanguíneas, hepáticas y el sistema hemostático. De acuerdo con la definición operacional de caso según la Organización Panamericana de la Salud, se considera sospechosa de fiebre amarilla a la enfermedad que se manifiesta con fiebre de inicio súbito seguido de ictericia en las primeras dos semanas del inicio de los síntomas, mientras que un caso de fiebre amarilla confirmado requiere estudios específicos de laboratorio (**Cuadro 1**).

La confirmación del diagnóstico de fiebre amarilla es esencial y puede establecerse mediante las siguientes pruebas de laboratorio:

Cuadro 1. Pruebas de laboratorio útiles en pacientes con sospecha de fiebre amarilla

Pruebas de laboratorio	Hallazgos característicos
Biometría hemática	Leucopenia con neutropenia. Trombocitopenia
Examen general de orina	Albuminuria (presente en 90% de los pacientes con fiebre amarilla)
Tiempos de coagulación	Prolongación del tiempo de protrombina, disminución de fibrinógeno, aumento de los dímeros D
Pruebas de función hepática	Elevación de aminotransferasas (AST>ALT) y bilirrubina (principalmente directa)
Química sanguínea	Elevación de nitrógeno de urea y creatinina Hipoglucemia por depleción de reservas hepáticas Elevación de lactato

PCR en tiempo real: detecta el ARN viral en los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. El diagnóstico por este método es confirmatorio.

Serología: mediante la técnica de ELISA o inmunofluorescencia indirecta es posible detectar IgM a partir del quinto día de inicio de los síntomas. La detección de anticuerpos IgG tiene utilidad cuando se toman muestras seriadas con separación de una semana, comparando la elevación del título que resultará positivo cuando el incremento sea de cuatro veces el título inicial.

Los títulos elevados de IgM permanecen altos hasta 18 meses después de la vacunación, por lo que no siempre reflejan infección. La serología puede presentar reacción cruzada con otros flavivirus (virus del dengue o Zika).²⁵ En un estudio hecho en Colombia se encontró que la serología para dengue fue falsamente positiva en 46% de los pacientes con fiebre amarilla, pero también en 42% de los pacientes que habían sido vacunados contra fiebre amarilla, por lo que es de extrema importancia corroborar el diagnóstico mediante métodos moleculares (PCR-RT) en zonas de co-endemicidad.²⁶

Con fines de investigación, es posible el aislamiento viral a través de sangre o líquido cefalorraquídeo de un paciente en fase virémica (1-5 días después del inicio de los síntomas). El virus se inocula en cultivos celulares y se detecta

por métodos moleculares, inmunofluorescencia o por sus efectos citopáticos.

Todas las muestras biológicas de pacientes con sospecha de fiebre amarilla son potencialmente infecciosas, por lo que deben manejarse con extremo cuidado. El personal de laboratorio que manipule las muestras debe estar vacunado contra la fiebre amarilla y éstas deben ser manejadas en laboratorios con medidas de bioseguridad clase II.²⁷

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es muy extenso porque el espectro clínico de la fiebre amarilla también lo es. Sin embargo, debemos enfocarnos a enfermedades que resulten en fiebre, ictericia y trastornos de la hemostasia, por lo que es importante descartar otras infecciones, como formas hemorrágicas de dengue, malaria, otras fiebres hemorrágicas (no presentes en México pero de importancia internacional como las fiebres de Marburgo, Lassa, Ébola y Crimea-Congo), sepsis por meningococo, Hantavirus, hepatitis virales (A, B y E principalmente), leptospirosis y rickettsiosis.²⁸

Tratamiento

No existe tratamiento específico contra la enfermedad, todo el tratamiento médico está en-



caminado a medidas de soporte.¹⁶ En pacientes con presentación tóxica, el tratamiento deberá administrarse en una unidad de cuidados intensivos. Es importante mantener balance de líquidos y electrolitos, administrar oxígeno según requerimientos, vigilancia de glucemia, corrección de acidosis metabólica y en caso de insuficiencia renal iniciar hemodiálisis de manera prioritaria. Respecto a la coagulación, no existe evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar la transfusión profiláctica de factores de coagulación, fibrinógeno o plaquetas. Sin embargo, es importante corregir las alteraciones en la hemostasia ante el menor sangrado. No hay antiviral específico. La ribavarina es eficaz *in vitro*, pero a concentraciones muy altas e incompatibles con uso clínico.²⁹

Prevención

La mejor estrategia de prevención de la fiebre amarilla es la vacunación. Ésta se usa como medida preventiva en viajeros a zonas de riesgo, como parte del esquema rutinario de vacunación en algunos países endémicos, así como medida de control ante un brote de fiebre amarilla.

La vacuna aplicada en la actualidad se desarrolló en 1937 como una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D. Ésta se administra de forma subcutánea, 0.5 mL, con no menos de 100 unidades internacionales,³⁰ aunque recientemente se describió que una quinta parte de esa dosis resulta en la misma respuesta inmunitaria con la subsecuente eficacia.³¹ La vacuna desencadena una inmunización que dura de por vida, se detectan anticuerpos neutralizantes en 90% de los vacunados a los 10 días y prácticamente en 100% a los 30 días de la aplicación.²³

La vacuna, al ser un virus atenuado, continúa teniendo capacidad de replicación, esto es relevante por los dos principales efectos adversos graves relacionados con la vacunación contra

fiebre amarilla. El primero es la enfermedad viscerotrópica asociada con la vacunación de fiebre amarilla, ésta se manifiesta en el mismo espectro clínico de la fiebre amarilla con disfunción orgánica múltiple. Este efecto adverso tiene tasa de mortalidad mayor que la propia fiebre amarilla (63%). Afortunadamente, este efecto es poco frecuente, con incidencia estimada en 0.4 casos por 100,000 vacunas; sin embargo, en la población mayor de 60 años es ligeramente más común: 1-2.3 casos por 100,000.³² El segundo efecto es la enfermedad neurotrópica asociada con vacunación contra fiebre amarilla; la vacuna, al contener un virus vivo, puede invadir el sistema nervioso central, que se manifiesta como meningo-encefalitis o como síndrome desmielinizante. Este efecto adverso ocurre en 1 de cada 500,000 dosis aplicadas.³³ El riesgo es mayor cuando la vacuna se aplica a menores de 6 meses y a mayores de 60 años.

CONCLUSIONES

En el actual mundo globalizado existe mayor riesgo de que los brotes de enfermedades infecciosas tengan un efecto mundial. En 2002, se estimaba que alrededor de 9 millones de turistas de Norteamérica, Europa y Asia visitarían áreas endémicas de fiebre amarilla.³⁴ México está ampliamente interconectado con Sudamérica, por lo que se debe reforzar el sistema de vigilancia epidemiológico para detectar a tiempo la llegada de la fiebre amarilla y ejercer acciones para limitar su potencial repercusión.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salubridad y Asistencia, Control de enfermedades transmisibles, Publicación Científica No. 1 México: SSA, 1972;79-84.
2. García de Alba GJ, Salcedo RAL. Fiebre amarilla en Mazatlán 1883. *Espiral Estudios sobre Estado y Sociedad* 2006;12(35):121-147.
3. Finlay CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. En: Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. *El desafío de la epidemiología*.

- Problemas y lecturas seleccionadas. Publicación Científica No. 505. Washington, DC, USA: Organización Panamericana de la Salud, 1988;63-68.
4. Novo, S. Breve Historia y Antología sobre la Fiebre Amarilla. *Salud Pùb Méx* 1995;37(1):99-102.
 5. García de Alba GJ, Salcedo RAL. Fiebre amarilla en México, hace 120 años. *Cir Cir* 2002;70:116-123.
 6. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;300(8):960-2.
 7. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 1985;229(4715):726-33.
 8. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, et al. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *Can Med Assoc J* 2011;183:E243-5.
 9. Rosen L. Transovarial transmission of arboviruses by mosquitoes. *Med Trop (Mars)* 1981;41(1):23-9.
 10. Monath TP. Facing up to re-emergence of urban yellow fever. *Lancet* 1999;353(9164):1541.
 11. Goenaga S, Fabbri C, Dueñas JC, Gardenal CN, Rossi GC, et al. Isolation of yellow fever virus from mosquitoes in Misiones province, Argentina. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:986-93.
 12. Vasconcelos PFC. Yellow fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:275-293.
 13. Moreno ES, Spinola R, Tengan CH, et al. Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2013;55:45-50.
 14. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 2007;52:209-29.
 15. Bres PL. A century of progress in combating yellow fever. *Bull World Health Organ* 1986;64(6):775-86.
 16. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, et al. Yellow fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med* 2014;11(5):e1001638.
 17. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1(1):11-20.
 18. Monath TP, Woodall JP, Gubler DJ, et al. Yellow fever vaccine supply: a possible solution. *Lancet* 2016;387(10028):1599-600.
 19. Chan M. Yellow fever: the resurgence of a forgotten disease. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2165-6.
 20. Vasconcelos PF, Costa ZG, Travassos da Rosa ES, Luna E, Rodrigues SG, Barros VL, Oliveira RC, Sousa MR, Barbosa da Silva J, Cruz AC, Martins EC, Travassos da Rosa JF. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread, *J Med Virol* 2001;65:598-604.
 21. http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/eid_updates_2009_03_31_yf.pdf Consultado 10 de abril 2017
 22. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/619-secretaria-svs/l1-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao> Consultado 10 de abril 2017
 23. Monath TP, Gershman M, Staples EJ, Barrett ADT. Capítulo 36: Yellow fever vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. *Vaccines*. 6th ed. Saunders Elsevier; 2012;870-96.
 24. Tuboi SH, Costa ZG, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 Feb;101(2):169-75.
 25. Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W. Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? *Med Microbiol Immunol* 2002 Mar;190(4):199-202.
 26. Houghton-Triviño N, Montaña D, Castellanos J. Dengue-yellow fever sera cross-reactivity; challenges for diagnosis. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10(2):299-307.
 27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5^a ed. 2009.
 28. Gardner C, Ryman K. Yellow fever: A reemerging threat. *Clin Lab Med* 2010;30(1):237-260.
 29. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;34:1369-1378.
 30. Sbrana E, Xiao SY, Guzman H, et al. Efficacy of post-exposure treatment of yellow fever with ribavirin in a hamster model of the disease. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:306-12.
 31. World Health Organization. WHO Working Group on technical specifications for manufacture and evaluation of yellow fever vaccines, Geneva, Switzerland, 13-14 May 2009. *Vaccine* 2010;28:8236-45.
 32. Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, et al. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS ONE* 2008;3(4):e1993.
 33. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-63.
 34. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;26:6077-82.

NUEVO



Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}



DOSIS
2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁴



BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.³

EFICACIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.³

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO³

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:

1. Caroleo CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM 2005;6(11):123-125
2. Corrao-Rivas G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Concha 2014;26(2):189-199
3. Ahlf N, Ciucci G, Baron R, et al. EPNs guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. Wang CB, Lu D, Fontack WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNP) and postherpetic neuropathy (PHN) in China. Pain Ther 2015;5:81-91
5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2002;1(2):169-180
6. Horga de la Parra J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Tóxicología 2017;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®



Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A

Resumen

La porfiria intermitente aguda es la más frecuente de las porfirias hepáticas agudas. Ésta es causada por mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen HMBS, que generan déficit de la enzima porfobilinógeno desaminasa en la vía biosintética del grupo hemo. Se caracteriza por síntomas neurovisceralmente potencialmente letales, que incluyen dolor abdominal, vómito, estreñimiento, debilidad muscular, convulsiones. Estos ataques son desencadenados por medicamentos, ayuno, alcohol, cambios hormonales, estrés, entre otros. Su tratamiento incluye altas cargas de carbohidratos, hemina intravenosa y soporte médico. Algunos pacientes que padecen ataques agudos recurrentes pueden requerir hemina profiláctica o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. El trasplante hepático está indicado para los pacientes resistentes a esos tratamientos. Las complicaciones crónicas de la enfermedad incluyen carcinoma hepatocelular, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y dolor crónico.

PALABRAS CLAVE: porfiria intermitente aguda, diagnóstico, tratamiento, prevención, síntomas neurológicos, crisis.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):655-667.

Advances in diagnosis and treatment of acute intermittent porphyria.

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A

Abstract

Acute intermittent porphyria is the most frequent of the acute hepatic porphyrias. This is caused by mutations of autosomal dominant inheritance in the HMBS gene, which generate a deficiency of the enzyme porphobilinogen deaminase in the biosynthetic pathway of the heme group. It is characterized by potentially life-threatening neurovisceral symptoms, including abdominal pain, vomiting, constipation, muscle weakness and seizures. Such attacks are triggered by medications, fasting, alcohol, hormonal changes, stress, among others. Its treatment includes high carbohydrate loads, intravenous hemin, and medical support. Some patients who develop recurrent acute attacks may require prophylactic hemin or gonadotropin-releasing hormone analogs. Liver transplantation is indicated for patients refractory to those treatments. Chronic complications of the disease include hepatocellular carcinoma, hypertension, chronic kidney disease, and chronic pain.

KEYWORDS: acute intermittent porphyria; diagnosis; treatment; prevention; neurological symptoms; crisis

Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido: 19 de abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Daniel Alexander Jaramillo Calle
danieljaramillocal@gmail.com
aazc009@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):655-667. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1405>

ANTECEDENTES

La porfiria intermitente aguda es la más común de un grupo de enfermedades raras llamadas porfirias hepáticas agudas. Es causada por mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen HMBS (MIM: 609806), que ocasionan deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno desaminasa (PBGD o hidroximetilbilano sintasa).¹ Esta enzima es la tercera en la vía biosintética del grupo hemo y cataliza la condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno (PBG) en un tetrapirrol lineal denominado hidroximetilbilano. Las mutaciones genéticas son de penetrancia incompleta, por lo que sólo una minoría de los portadores padecen síntomas neurovisceral. Así, la enfermedad puede subclasificarse como manifiesta y latente. En la forma latente los portadores de las mutaciones patogénicas nunca han manifestado síntomas y se diagnosticaron por medio de tamizaje genético.² Esta revisión se centra en los aspectos epidemiológicos y clínicos de la porfiria intermitente aguda. Los conceptos bioquímicos y fisiopatológicos están fuera de su alcance.

Prevalencia, incidencia y mortalidad

La prevalencia e incidencia de la porfiria intermitente aguda varían entre regiones y dependiendo de si se considera o no a los casos latentes. En Europa la prevalencia de porfiria intermitente aguda manifiesta es de 5 a 23 casos por cada millón de habitantes, con media de 5.9 casos.³ Las mayores prevalencias de la enfermedad se han reportado en Nordland (Noruega) y Arjeplog (Norte de Suecia) con 600 y 2000 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente.⁴ Ello se debe a un efecto fundador para la mutación p.W198X. Cuando se considera la porfiria intermitente aguda asintomática, estudios de tamizaje genético han demostrado que las mutaciones patogénicas en el gen HMBS son 100 veces tan prevalentes como la porfiria intermitente aguda

sintomática, lo que sugiere una penetrancia de alrededor de 1%.⁵ La incidencia anual de la enfermedad manifiesta en Europa se ha calculado entre 0.11 y 0.22 nuevos casos por cada millón de habitantes, con promedio de 0.12 nuevos casos. No obstante, en Suecia, esta cifra es al menos dos veces la de los demás países europeos (0.51:1,000,000).³

Más de la mitad de las muertes por porfiria intermitente aguda ocurre durante el primer o segundo episodio sintomático.⁶ Kostrzewska y Gregor⁷ estimaron que en el decenio de 1960 la mortalidad por porfiria intermitente aguda era de 52%. No obstante, los estudios han reportado una notable reducción en esas cifras en las últimas décadas,⁸ hasta alcanzar en algunas regiones mortalidad menor a 10%.⁷ Este descenso puede atribuirse a la mejor caracterización de la enfermedad, la formación de centros especializados para la atención de las porfirias, el tamizaje genético a familiares asintomáticos y el tratamiento temprano con hemina intravenosa.^{3,8,9} Pese a ello, Jeans y su grupo⁶ reportaron que la mortalidad global y por suicidio de los pacientes con porfiria intermitente aguda es 3 y 370 veces la de la población general, respectivamente.

Factores precipitantes de los síntomas neurovisceral

Las mutaciones en el gen HMBS no son suficientes para causar la expresión clínica de la porfiria intermitente aguda, debido a que la capacidad residual de la enzima PBGD es suficiente para suplir las necesidades basales de hemo del organismo.¹⁰ Se necesitan factores (endógenos u exógenos) capaces de inducir (directa o indirectamente) a la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1) para descompensar la homeostasia biosintética de hemo y aumentar la producción de porfirinas y sus precursores, que son las moléculas relacionadas con la aparición de síntomas.¹¹ Incluso ante estos precipitantes,



sólo algunos de los portadores de las mutaciones genéticas padecen síntomas. Por lo general, en un paciente se identifican dos o más de esos factores,⁸ entre los más frecuentes destacan: medicamentos, infecciones, consumo de alcohol, cigarrillo, cirugías y cambios hormonales. Otros factores incluyen ayuno, estrés mental, desgaste físico, insomnio, ambiente laboral adverso y alimentos.⁴ En general, se considera que los medicamentos son el factor precipitante más común; no obstante, esto varía entre estudios. Por ejemplo, Mykletun y su grupo⁴ encontraron que el estrés psicológico es el precipitante reportado con más frecuencia por los pacientes noruegos. Asimismo, Bylesjö y colaboradores¹² reportaron que entre las mujeres suecas los cambios hormonales premenstruales son los precipitantes más importantes. Lo anterior puede guardar relación con la variabilidad en los precipitantes evaluados en cada estudio.

Ataques agudos de porfiria

Se denomina ataques agudos de porfiria a la aparición progresiva de síntomas neurovisceral en un paciente con porfirias hepáticas agudas, que son desencadenados por factores inductores de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1. Estos ataques son más graves e incluso 14 veces más frecuentes en la porfiria intermitente aguda que otras porfirias hepáticas agudas dominantes.¹³ Por lo general, inician después de la pubertad, son más frecuentes entre los 20 y 40 años de edad y son más comunes en mujeres.¹⁴ Lo anterior se debe a que las hormonas sexuales tienen un papel fundamental en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria.¹¹ Éstos suceden excepcionalmente en niños y cuando ocurren con frecuencia son más graves y mortales, pues muchos casos se deben a mutaciones homocigóticas o suceden en concomitancia con otras enfermedades debilitantes, como epilepsia.¹⁵ Los pacientes con concentraciones urinarias altas de PBG durante los periodos asintomáticos tienen mayor riesgo de manifestar síntomas.⁸

Manifestaciones clínicas de los ataques agudos de porfiria

La porfiria intermitente aguda es conocida como la “pequeña imitadora” debido a que los ataques agudos de porfiria tienen gran heterogeneidad clínica y pueden simular un amplio espectro de enfermedades más prevalentes en cualquier sistema corporal (nervioso, cardiovascular, respiratorio, genitourinario y gastrointestinal). Sin embargo, todos los síntomas y signos ocasionados por los ataques agudos de porfiria son de origen neurológico (central, periférico y autonómico) y se deben al daño de los nervios que inervan los órganos que componen esos sistemas.¹⁶ No obstante, la orina de tonalidades rojizas, que es una de las características distintivas de los ataques agudos de porfiria, se debe al exceso de PBG en la orina que al exponerse a la luz se oxida a uroporfirina y porfobilina.¹⁷

Los ataques agudos de porfiria frecuentemente inician con una fase prodrómica, con predominio de síntomas comportamentales leves. Cerca de 90% de los pacientes cursa con dolor abdominal, que suele ser grave, continuo, escasamente localizado y asociado con otros hallazgos gastrointestinales, como: náuseas, vómito, estreñimiento, distensión abdominal y disminución de los ruidos peristálticos.¹⁴ La taquicardia es el signo clínico más común (80%) y puede deberse a disautonomía por porfiria o cualquier otra causa, como dolor o fiebre. La disautonomía por porfiria también puede manifestarse como hipertensión, hipotensión ortostática, inquietud, temblor, diaforesis, reflejos cardiovasculares anormales, disuria, disfunción vesical, incontinencia urinaria o rectal.

La neuropatía periférica puede ser motora, sensitiva o mixta. No se manifiesta en todos los pacientes, incluso, a pesar de que existan síntomas abdominales graves. Se manifiesta como dolor de las extremidades, debilidad muscular y pérdida de la sensibilidad. El dolor muscular

de las extremidades es a menudo la primera manifestación y, por lo general, aparece después del dolor abdominal, aunque en 5 a 10% de los casos su aparición es simultánea y algunas veces puede ser el único síntoma.¹⁸ La debilidad muscular comúnmente es simétrica y comienza en los músculos proximales de las extremidades superiores, aunque también puede ser asimétrica e incluso focal.¹⁹ Asimismo, puede manifestarse como parálisis ascendente aguda progresiva, imitando el síndrome de Guillain-Barré.²⁰ La parálisis es reversible en la mayoría de los casos, aunque puede requerir varios meses de rehabilitación física.¹ Los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes cuando la neuropatía es grave. Los nervios craneales están afectados en 75% de los pacientes con síntomas periféricos, el nervio facial y el vago son los más afectados y rara vez el nervio óptico.¹⁰ La parálisis de los músculos de la respiración es la manifestación más grave, porque conduce a insuficiencia ventilatoria dinámica, que es la causa más común de muerte.⁶

Cualquier cambio en el estado mental o la existencia de convulsiones pueden ser muestra de afectación del sistema nervioso central.¹⁶ La manifestación más común es la irritabilidad, pero puede aparecer cualquier alteración psiquiátrica como: ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones, paranoia, fobias o somnolencia.²¹ Debido a que la prevalencia de porfiria intermitente aguda es 20 veces más alta entre paciente psiquiátricos que en la población general,⁶ a menudo es difícil determinar si los síntomas mentales crónicos se deben a la porfiria o a enfermedad psiquiátrica. Se han reportado ataques agudos de porfiria que cursan exclusivamente con manifestaciones psiquiátricas.²² Las convulsiones afectan a 10-30% de los pacientes. En adolescentes y adultos por lo general no se manifiestan desde el comienzo de los ataques agudos de porfiria, pero en la infancia suelen preceder los demás síntomas

por muchos años.²³ Los más comunes son las convulsiones parciales con o sin generalización, pero pueden darse de cualquier tipo, incluso como *status epilepticus*.²³ Las convulsiones son un problema particularmente difícil de tratar en estos pacientes, debido a que el tratamiento es diferente si son una manifestación primaria de la porfiria intermitente aguda, si son secundarias a la hiponatremia relacionada con los ataques agudos de porfiria o si son parte de una epilepsia concomitante. Como casi todos los antiepilépticos pueden exacerbar los ataques agudos de porfiria, debe determinarse el contexto u origen de las convulsiones antes de prescribir un tratamiento anticonvulsivo prolongado.¹⁰

La porfiria intermitente aguda puede manifestar síntomas relacionados con afectación del tono vascular, como arritmias cardíacas por vasoespasmos coronarios,²⁴ alteraciones visuales por vasoespasmos retinianos,²⁵ lesión renal aguda por espasmo de la vasculatura renal²⁶ y ceguera cortical reversible por vasoespasmo de las arterias cerebrales posteriores.²⁷ Además, se han reportado casos extraordinarios en los que la porfiria intermitente aguda se ha manifestado como un trauma mayor,²⁸ hemotórax espontáneo,²⁹ hemorragia subaracnoidea,³⁰ pancreatitis aguda,²⁷ hepatoesplenomegalia, ictericia o signos meníngeos.³¹

Alteraciones hidroelectrolíticas

La hiponatremia comúnmente se observa durante los ataques agudos de porfiria y puede ayudar a sospechar el diagnóstico. Algunas veces se debe a secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).³² Otras causas son la disminución del consumo de sodio y el aumento de las pérdidas gastrointestinales, renales o ambas. Los pacientes con hiponatremia grave e hipotonía o mialgias tienen riesgo alto de rabdomiólisis, especialmente tras la corrección de las concentraciones de sodio.³³ También se



manifiesta comúnmente hipomagnesemia e hipercalcemia, esta última probablemente por inmovilidad prolongada.¹⁰

Diagnóstico

Debido a la inespecificidad de los ataques agudos de porfiria, rara vez puede establecerse el diagnóstico con base sólo en los hallazgos clínicos. Especialmente, porque enfermedades más prevalentes se manifiestan de manera similar. Sin embargo, existen escenarios en los que típicamente se establece el diagnóstico de ataques agudos de porfiria y ante los cuales debe considerarse diagnóstico diferencial (**Cuadro 1**).^{14,20}

Los exámenes diagnósticos pueden dividirse en dos grupos: 1) los que confirman que los síntomas de un paciente con porfirias hepáticas agudas se deben a un ataque agudo de porfiria y

2) los que identifican el tipo de porfiria hepática aguda responsable del ataque agudo de porfiria.

Diagnóstico de los ataques agudos

Para confirmar un ataque agudo de porfiria se requiere comprobar la producción y excreción elevada de porfirinas y sus precursores. Por esta razón, la medición de PBG y porfirinas totales en orina es la prueba de primera línea cuando se sospechan.³⁴ Para ello, existen pruebas cualitativas que detectan PBG en orina, como la prueba de Watson-Schwartz y la de Hoesch. Estas pruebas se consideran positivas cuando se observa un cambio en la coloración de la muestra a tonalidades rojas o violetas.³⁵ No obstante, la Red Británica e Irlandesa de Porfirias no recomienda usarlas³⁴ debido a que son muy subjetivas, poco confiables y tienen muy baja sensibilidad y especificidad.^{34,36} La prueba de Hoesch se considera más específica que la de Watson-Schwartz, debido a que no muestra falsos positivos con uroporfobilinógeno.³⁷ Si se utiliza alguna de estas pruebas se le debe considerar tamizaje y confirmar todo resultado positivo por medio de una prueba cuantitativa en la misma muestra, por el alto riesgo de falsos positivos.³⁵ La medición cuantitativa de PBG debe reportarse como la razón de PBG:creatinina y puede realizarse en una muestra de orina ocasional. Sin embargo, cuando la orina esté diluida (creatinina urinaria < 2 mmol/L) debe solicitarse una nueva toma a primera hora de la mañana.³⁴ La recolección de una muestra de 24 horas innecesariamente retrasa el diagnóstico y puede conducir a resultados equivocados debido a una recolección incompleta o problemas en su almacenamiento.³⁴

Cuadro 1. Escenarios diagnósticos de mayor probabilidad de un ataque agudo de porfiria en curso

Se recomienda cribado para ataques agudos de porfiria con porfobilinógeno y porfirinas totales en orina; ante la presencia de:

Dolor abdominal agudo, recurrente y sin causa clara, orina roja oscura (o ambos) más alguno de los siguientes:

1. Disautonomía
2. Manifestaciones psiquiátricas o neurológicas
3. Hiponatremia
4. Crisis hipertensiva sin causa aparente
5. Rabdomiólisis sin causa aparente
6. Familiar con porfiria intermitente aguda o antecedente de orina oscura
7. Recurrencias cíclicas asociadas con la menstruación

Polineuropatía aguda o recurrente (motora o mixta); asociada con cualquiera de las anteriores más alguno de los siguientes:

1. Axonopatía en estudio electromiográfico
2. Citoquímico de líquido cefalorraquídeo normal

Epilepsia resistente o psicosis aguda sin causa clara; con cualquiera de las anteriores

Diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré; con cualquiera de las anteriores

Basado en las referencias 14 y 20.

No existe un nivel establecido para determinar que la medición cuantitativa de PBG es positiva.³⁴ No obstante, durante los ataques agudos de porfiria éstos por lo general superan más de 10 veces el límite superior normal, por lo

que un resultado normal en un paciente críticamente enfermo descarta un ataque agudo de porfiria.¹ Además, encontrar concentraciones elevadas de PBG urinario en un paciente sin diagnóstico previo de porfiria intermitente aguda y con síntomas neurovisceral es suficiente para iniciar el tratamiento.¹ La mayor dificultad ocurre en los pacientes con ataques agudos de porfiria recurrentes, quienes pueden conservar una excreción urinaria alta de PBG, incluso en ausencia de síntomas.³⁸ Cuando se sospecha un ataque agudo de porfiria en esos pacientes, se recomienda hacer mediciones seriadas de PBG en orina para evaluar los cambios y solicitar apoyo de un experto en porfirias para interpretar los resultados. Además, cuando se interpretan esos resultados debe evaluarse si se siguieron adecuadamente las condiciones preanalíticas necesarias para su confiabilidad (**Cuadro 2**).³⁴ El PBG, al exponerse a la luz y el calor, se polimeriza espontáneamente a uroporfirina, disminuyendo su concentración en 37% en un día expuesto a la luz y 14% cuando está protegido.³⁴ Asimismo, debe tenerse en cuenta que la medición aislada de porfirinas totales en orina no es de ayuda, pues, aunque están elevadas cuando hay PBG aumentado, esto también puede encontrarse en enfermedades hepato biliares y alcoholismo.³⁵

Confirmación del diagnóstico de porfiria intermitente aguda

Para confirmar el diagnóstico de porfiria intermitente aguda pueden medirse las porfirinas totales

Cuadro 2. Recomendaciones para el manejo de muestras de exámenes de porfirinas y sus precursores

1. Muestra de orina ocasional (10 a 20 mL) tomada durante los síntomas
2. Proteger la muestra de la luz hasta el momento del análisis (plástico negro)
3. Almacenar a 4°C
4. Remitir la muestra al laboratorio especializado en ≤ 24 horas

Basado en la referencia 34.

y fraccionadas en orina, heces y plasma para identificar el patrón característico. La porfiria intermitente aguda muestra concentraciones urinarias elevadas de ALA-PBG (PBG > ALA) y porfirinas totales (> uroporfirina y porfobilina), concentraciones fecales normales o ligeramente aumentadas de porfirinas totales (> uroporfirina) y concentraciones eritrocitarias normales de porfirinas.³⁵ De igual manera, puede medirse la actividad de la enzima PBGD o secuenciar el gen HMBS en busca de mutaciones.

Actividad enzimática de la PBGD

El 90% de los pacientes con porfiria intermitente aguda tiene menos de 50% de la actividad normal de la PBGD.^{39,40} Sin embargo, esta prueba, como método diagnóstico, muestra dificultades que limitan su uso clínico: 1) sólo 10% de los pacientes con actividad enzimática subnormal padecen ataques agudos de porfiria, por lo que no sirve para distinguir entre porfiria intermitente aguda manifiesta y latente,⁴⁰ 2) 8% de los pacientes con porfiria intermitente aguda muestra valores intermedios, en los que el rango normal se solapa con el anormal,³⁹ 3) la actividad enzimática puede aumentar durante los ataques agudos de porfiria hasta dentro del rango normal y disminuir al rango subnormal durante la fase de remisión,⁴¹ 4) menos de 15% de los pacientes con porfiria intermitente aguda tiene PBGD normal en eritrocitos, pero disminuida en fibroblastos y leucocitos, esto se conoce como porfiria intermitente aguda variante o tipo 2,⁴² 5) las concentraciones enzimáticas disminuyen si se almacena de manera inadecuada antes de la medición.¹⁰ Por todo lo anterior, la determinación de la actividad enzimática de la PBGD por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de porfiria intermitente aguda⁴⁰ y utilizarla de esa manera puede conducir a descartar erróneamente la enfermedad.⁴¹ Además, algunos autores consideran innecesario su uso, porque las pruebas bioquímicas son suficientes



y mucho más económicas para confirmar la porfiria intermitente aguda.⁴⁰

Análisis de ADN

El análisis del gen HMBS es más confiable que la medición de PBGD.¹⁰ El 95% de los pacientes afectados tiene una mutación patogénica.⁴³ Sin embargo, su uso es complicado debido a la alta heterogeneidad genética de la porfiria intermitente aguda y a la alta frecuencia de mutaciones *de novo*. En la actualidad, hay reportadas 410 mutaciones patogénicas.⁴⁴ En ausencia de antecedente familiar de porfiria intermitente aguda con mutaciones conocidas, no deben realizarse estudios por rastreo de las regiones génicas con mayor frecuencia de mutaciones reportadas en otras poblaciones, pues su ausencia no descarta el diagnóstico. En esas condiciones, siempre debe secuenciarse completamente el gen. Después de identificadas las mutaciones en el paciente, el estudio de nuevos casos en esa familia es más fácil y se puede iniciar la búsqueda en las mismas regiones.¹⁴ Más allá de lo anterior, el principal beneficio del análisis genético en las porfirias hepáticas agudas es el tamizaje de familiares asintomáticos, para prevenir su exposición a factores precipitantes y la aparición de un primer ataque agudo de porfiria.²

Tratamiento

Diagnosticar y tratar tempranamente los ataques agudos de porfiria son las medidas más importantes para reducir su morbilidad y mortalidad.⁹ La primera medida ante un posible ataque agudo de porfiria es descartar que los síntomas no se deban a una afección aguda que requiera tratamiento urgente, como: apendicitis, pancreatitis u otras.¹ No obstante, estas afecciones pueden precipitar un ataque agudo de porfiria, por lo que ambas situaciones deben tratarse adecuadamente.

Los pilares fundamentales del tratamiento de los ataques agudos de porfiria son: 1) reconocer y retirar los precipitantes, 2) manejo sintomático y de soporte, 3) suprimir a la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 y 4) prevenir las recurrencias.

Factores precipitantes, tratamiento sintomático y de soporte

Los factores precipitantes deben reconocerse y retirarse para detener la inducción permanente de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1. Debe tenerse en cuenta que las manifestaciones clínicas de los ataques agudos de porfiria pueden funcionar a su vez como inductores, por lo que situaciones, como: dolor, vómito, intolerancia a la vía oral, alteraciones psiquiátricas, convulsiones, estreñimiento y retención urinaria, entre otras, deben tratarse adecuadamente (**Cuadro 3**).

Además, la mayoría de los pacientes requerirán ser hospitalizados para una vigilancia estrecha y soporte médico.¹ Debido a que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente, se recomienda tener a disposición una unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio y nutricional avanzado. La seguridad de la nutrición parenteral en estos pacientes no se ha evaluado, pero de requerirse puede usarse. Sin importar la vía, se debe garantizar una adecuada nutrición y reevaluar semanalmente el estado nutricional para prevenir el catabolismo y reducir el riesgo de futuros ataques agudos de porfiria.¹ Los pacientes con vía oral deben recibir una dieta con 60 a 70% de carbohidratos y éstos deben contarse como parte del aporte de glucosa diario. Asimismo, deben adoptarse todas las medidas necesarias para prevenir la administración inadvertida de medicamentos porfirinogénicos y, a la par, debe mantenerse un estrecho seguimiento clínico y de laboratorio (**Cuadro 4**).

Cuadro 3. Tratamiento sintomático de elección en pacientes con ataques agudos de porfiria

Síntoma	Tratamiento ^a
Convulsiones ^b Insomnio Ansiedad	Diazepam
Dolor	Opiáceos Gabapentina; pregabalina Acetaminofén Aspirina
Náuseas Vómitos Alucinaciones/delirio	Clorpromazina
Hipertensión Taquicardia	β-bloqueadores
Estreñimiento	Lactulosa
Paresia bulbar (disfagia, disfonía, disartria) ^c	Sonda nasogástrica
Disfunción vesical	Sonda vesical
Alteración del estado de conciencia	Unidad de cuidados intensivos
Debilidad muscular	Fisioterapia

^a Siempre revise el medicamento a administrar en www.drugs-porphyras.org

^b Primero descartar hiponatremia. Tratar en la unidad de cuidados intensivos.

^c Signos de mal pronóstico; vigilancia estrecha.

Basado en las referencias 14 y 47.

Tratamiento supresor de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1

Debe tenerse en cuenta que ningún tratamiento revierte el daño neurológico establecido y, por ello, los pacientes con ataques agudos de porfiria avanzados pueden permanecer sintomáticos a pesar del tratamiento adecuado. Los síntomas desaparecen de manera paulatina en tanto las fibras nerviosas se regeneran fisiológicamente. Sardh y colaboradores encontraron que las concentraciones plasmáticas de PBG son un biomarcador sensible de la evolución clínica de un ataque agudo de porfiria, más que las concentraciones plasmáticas de ALA y las urinarias de ALA-PBG.⁴⁵

Cuadro 4. Medidas de seguridad y seguimiento de los pacientes con porfiria intermitente aguda

Medidas de seguridad hospitalaria	
<ul style="list-style-type: none"> Revisar diariamente medicamentos administrados y retirar los innecesarios Dejar rótulos de alarma para la administración de medicamentos (en el paciente; cama e historia clínica) Comidas frecuentes (al menos cada 2 h) 	
Seguimiento durante la hospitalización	
Ionograma ^a ; función renal	Diario
Hemograma y recuento leucocitario; función hepática, proteína C reactiva, calcio y magnesio	Cada 3 días
Pruebas de coagulación ^b	Cada 3 días
Vitaminas B ₉ y B ₁₂ , hierro, ferritina ^{b,c}	Mensual
Evaluación nutricional	Semanal
Seguimiento a largo plazo	
Ferritina ^d	Anual o c/10-15 dosis de hemina
Presión arterial, función renal, proteinuria ^e	Anual

^a Si hay hiponatremia, cada 8-12 horas hasta que se alivie.

^b Sólo en ataques agudos de porfiria graves.

^c Al ingreso; si el paciente sufre ataques agudos de porfiria recurrentes o recibe hemina profiláctica.

^d Si el paciente recibe hemina profiláctica.

^e Desde el diagnóstico.

Basado en la referencia 47.

La glucosa es el tratamiento estándar de los ataques leves, que son los que cursan con dolor abdominal leve, sin vómito, parálisis, convulsiones ni hiponatremia. Se debe garantizar un aporte de 300 a 500 g/día, en todos los pacientes sin importar su gravedad.⁴⁶ En los casos leves puede administrarse por vía oral y en los graves por vía intravenosa (dextrosa 10-20%, combinada con dieta cuando sea posible). En este último caso existe riesgo alto de empeorar la hiponatremia causada por los ataques agudos de porfiria, por lo que se recomienda vigilar regularmente el sodio plasmático, idealmente, antes de iniciar la infusión y durante la misma.

La hemina está indicada en los ataques agudos de porfiria graves que son los que cursan con



dolor abdominal grave o prolongado, vómito persistente, intolerancia a la vía oral, hiponatremia, convulsiones, psicosis o neuropatía.⁴⁷ Es la medida más efectiva de tratamiento, disminuye el dolor, la producción y excreción de precursores de porfirinas y la estancia hospitalaria.⁹ Hay dos presentaciones, un complejo de hemina con arginina (Normosang, Orphan Europe),⁴⁸ disponible en Europa y otros continentes, y una preparación liofilizada de hematina (Panhematin, Recordati Rare Diseases Inc.),⁴⁹ disponible en Estados Unidos. Aunque los fabricantes recomiendan prepararla en solución salina⁴⁸ o agua destilada,⁴⁹ los estudios han demostrado que una dilución equimolar en albúmina humana es más estable y tiene menos riesgo de tromboflebitis y coagulación intravascular diseminada,⁵⁰ por lo que se recomienda esta forma de preparación.⁵¹ Deben administrarse 3 mg/kg/día de hemina durante al menos 4 días.⁴⁸ La mayoría de los pacientes se recupera luego de cinco días de tratamiento.⁹ Los pacientes en estado crítico pueden requerir cursos más largos y repetir la dosis diaria (no antes de 12 horas ni más de 6 mg/kg/día).⁴⁹ Su preparación y condiciones óptimas de administración se resumen en el **Cuadro 5**.

En la actualidad se están desarrollando y estudiando nuevas terapias contra la porfiria intermitente aguda. Hace poco se evaluó una terapia con ARN interferente pequeño dirigido al hígado por nanopartículas lipídicas para silenciar directamente la expresión del gen ALAS1, que demostró ser más efectiva y rápida que la hemina en reducir las concentraciones de ALA-PBG y tratar los ataques agudos de porfiria en modelos animales, sin alterar la función hepática ni de las hemoproteínas. Además, con su administración profiláctica se logró un efecto preventivo prolongado.⁵² Asimismo, se está investigando una terapia génica con vectores adenovirales codificantes de PBGD, que se encontró segura en humanos, pero inefectiva en reducir las concentraciones de ALA-PBG.⁵³

Cuadro 5. Dosis, preparación y administración de la hemina intravenosa

Dosis	3 mg/kg/día; por 4 días Máximo: 250 mg o 6 mg/kg/día
Preparación	
Panhematin Vial con 313 mg de hematina humana liofilizada (polvo)	Agua estéril: diluir un vial en 43 mL (~7 mg/mL) ^a AH: diluir un vial en 132 mL al 25%. (~ 2.4 mg/mL) ^a
Normosang Ampollas de 10 mL (25 mg/mL de hemina)	SS 0.9%: diluir una ampolla en 100 mL (~ 2.3 mg/mL) ^a AH: diluir una ampolla en 100 mL a 4-20%
<ol style="list-style-type: none"> 1. No agitar la mezcla (realizar 15 a 20 movimientos circulares) 2. Pasar la mezcla a un frasco estéril de 150 mL utilizando una jeringa con un filtro de 5 micrones 3. Rotular el frasco 4. Proteger el frasco de la luz con una bolsa ámbar 	
Administración	
La dilución es estable por ≤ 1 hora	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizar un acceso central o una vena periférica grande 2. Utilizar una línea con un filtro de 15-20 μm 3. Infundir la solución al menos en 30 minutos (SS0.9%) o 60 minutos (AH) [velocidad de infusión máxima: 1-2 mL/min] 4. Postinfusión lavar la vena con SS0.9% (4 bolos de 10 mL) y dejar un goteo a gravedad hasta completar 250 mL 5. Descartar la dilución no usada 	
*Puede administrarse heparina en dosis profilácticas para reducir el riesgo de tromboflebitis	

AH: albúmina humana; SS0.9%: solución salina a 0.9%.

^a Concentración de hemina en la solución final.

Basado en las referencias 47 a 51.

Prevención y tratamiento de las recurrencias

Los ataques agudos de porfiria recurrentes se definen como 4 o más ataques agudos de porfiria que requieren hospitalización en un año.¹⁴ Se manifiestan en 5% de las mujeres y 3% de los hombres después de un primer ataque agudo de porfiria.³ Para prevenirlos se debe educar a los pacientes acerca de su enfermedad y darles los elementos necesarios para su tratamiento ambulatorio (**Cuadro 6**). Sin embargo, a pesar de seguir esas recomendaciones, algunos pacientes sufren recurrencias graves. La mayoría de

Cuadro 6. Medidas que deben ser adoptadas para el tratamiento ambulatorio y la prevención de las recurrencias de ataques agudos de porfiria

1. Educar al paciente acerca de los posibles factores precipitantes y la importancia de evitarlos
 2. Recomendar el uso de un diario para documentar posibles precipitantes detectados por el paciente
 3. Reforzar la importancia de no automedicarse y de informar al médico especialista en porfiria de cualquier medicación nueva
 4. Suministrar un brazalete/carnet de advertencia para la administración de medicamentos en condiciones de urgencia
 5. Proporcionar documentos que describan la enfermedad y resuman el tratamiento recomendado en caso de urgencia
 6. Reforzar la importancia de consumir alimentos frecuentemente (cada 2 h) y recibir 60-70% de la dieta en carbohidratos
 7. Adoptar medidas para aumentar de peso en los pacientes con IMC <18.5 kg/m²
- Si existiera, cualquier nivel de ferropenia debe ser corregido porque teóricamente altera la biosíntesis de hemo y predispone a los ataques agudos de porfiria
8. Informar acerca de grupos de pacientes o de apoyo para pacientes con porfiria

IMC: Índice de masa corporal.

Basado en las referencias 14 y 47.

ellos no muestra ningún patrón de recurrencia y requiere tratamiento profiláctico con hemina. No obstante, 10 a 30% de las mujeres padecen ataques cíclicos premenstruales durante la fase lútea, que pueden ser tratados con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).⁵⁴ Muy pocos casos no responden a ninguna de esas medidas y padecen ataques agudos de porfiria resistentes, que se definen como cualquiera de los siguientes: 1) ataques agudos de porfiria recurrentes con gran deterioro en la calidad de vida, a pesar del tratamiento profiláctico adecuado, 2) ataques agudos de porfiria recurrentes que ponen en riesgo la vida por múltiples episodios de insuficiencia ventilatoria, 3) intolerancia a la hemina por efectos adversos graves (anafilaxia, insuficiencia hepática o renal aguda) y 4) pérdida de los accesos venosos por trombosis.⁴⁷ En esos casos, la única alternativa terapéutica disponible es el trasplante hepático.

El tratamiento con análogos de GnRH busca suprimir la producción endógena de hormonas sexuales. Debe iniciarse durante los primeros días de la menstruación para reducir el riesgo de un ataque agudo de porfiria desencadenado por estimulación ovárica transitoria.¹ La terapia induce un estado posmenopáusico temprano, por lo que las pacientes sufren los síntomas vasomotores característicos y tienen mayor riesgo

de osteoporosis. Para disminuir eso, puede adicionarse terapia hormonal sólo con estradiol, iniciando con la menor dosis posible hasta hallar la dosis efectiva mejor tolerada.⁵⁴ Debido al mayor riesgo de cáncer endometrial asociado con la terapia con estrógeno sin oposición, debe adicionarse tratamiento con progesterona a intervalos regulares, pero con dosis individualizadas y tituladas desde la menor posible. No obstante, incluso 55% de las mujeres que reciben progesterona padecen ataques agudos de porfiria,⁵⁴ por lo que se requiere vigilancia estrecha. En esos casos se puede retirar el tratamiento con progesterona y prescribir análogos de GnRH a muy bajas dosis, para inhibir sólo parcialmente la ovulación, en asociación con la terapia con estradiol. No obstante, debe asegurarse seguimiento ecográfico del endometrio al menos dos veces por año.⁵⁴ Si todo lo anterior falla, puede intentarse profilácticamente una o dos dosis consecutivas de hemina en el momento adecuado de la segunda mitad del ciclo menstrual.⁴⁷

El tratamiento profiláctico con hemina no está avalado por las agencias reguladoras, pero hay estudios que han demostrado su utilidad.^{19,55} Se asocia con mejoría clínica y de la calidad de vida hasta en 70% de los pacientes.⁵⁵ No obstante, no existe un régimen profiláctico definido y su administración se basa principalmente en el criterio



del médico tratante. Como principio terapéutico, debe administrarse la dosis más baja necesaria para lograr la remisión completa, escalando desde la menor dosis (por ejemplo, una dosis mensual) hasta llegar a la dosis efectiva. Por un lado, para disminuir el riesgo de efectos adversos, como: hemosiderosis secundaria y fibrosis hepática⁵⁶ y, por el otro, porque se ha observado que la efectividad de la terapia disminuye paulatinamente con el número de dosis administradas y que los pacientes padecen taquifilaxia a la hemina.¹ De igual manera, se recomienda administrar por medio de un catéter venoso central permanente para disminuir el riesgo de tromboflebitis. Asimismo, que los pacientes cuenten con servicio de enfermería domiciliar para reevaluar regularmente la efectividad de la terapia, vigilar las posibles complicaciones y ayudar al desarrollo normal de la vida diaria. Además, los pacientes con 3 o más años de profilaxis deben ser evaluados para sobrecarga de hierro y afectación orgánica (función renal, hepática, cardíaca y hematológica) cada 6 a 12 meses o 10 a 15 dosis.⁴⁷

El trasplante hepático está indicado en los casos de ataques agudos de porfiria resistentes. Se considera curativo en términos bioquímicos y clínicos al corregir la deficiencia enzimática, restaurar las concentraciones normales de ALA-PBG y aliviar los síntomas de manera permanente. Se han reportado más de una decena de casos en pacientes con porfiria intermitente aguda, ninguno de ellos tenía carcinoma hepatocelular. La tasa de supervivencia es igual que en otras indicaciones.⁵⁷

Complicaciones y seguimiento a largo plazo

Los pacientes con porfiria intermitente aguda tienen mayor riesgo de sufrir carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis. A pesar de ello, sólo en Suecia se ha demostrado la relación costo-efectividad del tamizaje ecográfico anual

después los 50 años de edad.⁵⁸ Asimismo, algunos autores recomiendan tamizar para porfiria intermitente aguda ante un carcinoma hepatocelular sin cirrosis.⁵⁹ Además, los pacientes con porfiria intermitente aguda sintomática tienen mayor frecuencia de hipertensión y enfermedad renal crónica,⁶⁰ por lo que se recomienda evaluar anualmente la función renal y la proteinuria.

REFERENCIAS

1. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017;176(4):527-538. doi:10.1111/bjh.14459
2. Whatley SD; Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 3):204-16. doi:10.1177/0004563212473278.
3. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis* 2013;36(5):849-57. doi:10.1007/s10545-012-9544-4
4. Mykletun M, Aaesand AK, Støle E, Villanger JH, Tollånes MC, Baravelli C, et al. Porphyrias in Norway. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014;134(8):831-6. doi:10.4045/tidsskr.13.0649
5. Chen B; Solis-Villa C; Hakenberg J; Qiao W; Srinivasan RR; Yasuda M; et al. Acute intermittent porphyria: Predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat* 2016;37(11):1215-22. doi:10.1002/humu.23067
6. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996;65(4):269-73.
7. Kostrzewska E, Gregor A. 35 Years of effort to improve the diagnosis of porphyria. *Przegl Lek* 1999;56(9):576-8.
8. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks; precipitating factors; and associated diseases. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(1):1-13.
9. Mustajoki P, Nordmann Y. Early Administration of Heme Arginate for Acute Porphyric Attacks. *Arch Intern Med* 1993;153(17):2004-8.
10. Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrias | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMMBID | McGraw-Hill Medical (2017) (En línea) (Citado: 2017 Feb 12). *Ommbid.mhmedical.com*. doi:10.1036/ommbid.153
11. Jaramillo-Calle DA. El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria. *Rev del Lab Clínico* 2016 (En prensa). doi:10.1016/j.labcli.2016.08.003

12. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(5):612-8. doi:10.1080/00365510902935979
13. Hift RJ, Meissner PN. An Analysis of 112 Acute Porphyric Attacks in Cape Town; South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):48-60. doi:10.1097/01.md.0000152454.56435.f3
14. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14. doi:10.2147/TACG.S48605
15. Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with epilepsy: A case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986;1(1):38-45. doi:10.1177/088307388600100106
16. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci* 2011;18(9):1147-53. doi:10.1016/j.jocn.2011.01.003
17. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006;135(3):281-92. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06289.x
18. Andersson C, Nilsson A, Bäckström T. Atypical attack of acute intermittent porphyria – paresis but no abdominal Pain. *J Intern Med* 2002;252(3):265-70. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01020.x
19. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyria Consortium. *Am J Med* 2014;127(12):1233-41. doi:10.1016/j.amjmed.2014.06.036.Acute
20. Schutte CM, van der Meyden CH, van Niekerk L, Kakaza M, van Coller R, Ueckermann V, et al. Severe porphyric neuropathy - Importance of screening for porphyria in Guillain-Barré syndrome. *S Afr Med J* 2015;106(1):44-7. doi:10.7196/SAMJ.2016.V106I1.10118
21. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):319-28. doi:10.1136/jnnp.62.4.319
22. Ellencweig N, Schoenfeld N, Zemishlany Z. Acute Intermittent Porphyria: Psychosis as the Only Clinical Manifestation. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43(1):52-6. http://doctorsonly.co.il/wp-content/uploads/2011/12/2006_1_10.pdf
23. Solinas C, Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. *J Clin Neurosci* 2004;11(4):356-61. doi:10.1016/j.jocn.2003.08.007
24. Eliaser M, Kondo B. Electrocardiographic changes associated with acute porphyria. *Am Heart J* 1942;24(5):696-702. doi:10.1016/S0002-8703(42)91073-1
25. Wolter J, Clark R, Kallet H. Ocular involvement in acute intermittent porphyria. *Am J Ophthalmol* 1972;74:666-74. doi:10.1016/0002-9394(72)90828-8
26. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 2000;248(4):319-25. doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00743.x
27. Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, Lui CC, et al. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17(3):177-83.
28. Norton J, Hymers C, Stein P, Jenkins JM, Bew D. Acute porphyria presenting as major trauma: Case report and literature review. *J Emerg Med* 2016;51(5):e115-122. doi:10.1016/j.jemermed.2016.06.058
29. Buitrago J, Santa SV. Hemotórax espontáneo: una forma inusual de presentación de la Porfiria intermitente aguda. *Biomedica* 2009;29(3):339-47. doi:10.7705/biomedica.v29i3.4
30. van Heyningen C, Simms DM. Acute intermittent porphyria presenting with a subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 6):610-1. doi:10.1258/acb.2008.008084
31. Argüello M, Vergara I, Mora MC, Lastra G, Ospina JE, Yunis E, et al. Porfiria intermitente aguda Estudio de 23 casos. *Acta Médica Colomb* 1978;3(4):217-40. <http://www.actamedicacolombiana.com/cont.php?id=169&id2=1488>
32. Hellman ES, Tschudy DP, Bartter FC. Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1962;32:734-46. doi:10.1016/0002-9343(62)90163-8
33. García-Martul M, Santana-Cabrera L, Santos-Moyano Z, Sánchez-Palacios M. Rhabdomyolysis after correction of severe to an attack of acute intermittent porphyria. *Neurología* 2008;28(5):563-4.
34. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem* 2017;54(2):188-198. doi:10.1177/0004563216667965
35. Deacon AC, Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol* 2001;54(7):500-7. doi:10.1136/jcp.54.7.500
36. Buttery JE, Carrera AM, Pannall PR. Analytical sensitivity and specificity of two screening methods for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt2):165-6. doi:10.1177/000456329002700217
37. Plerach CA, Cardinal R, Bossenmaier I, Watson CJ. Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen. *Clin Chem* 1977;23(9):1666-8. <http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/23/9/1666.full.pdf>
38. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins; porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67(1):60-5. doi:10.1136/jclinpath-2012-201367
39. Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997;43(1):29-35.
40. Grob U, Puy H, Jacob K, Deybach JC, et al. Biochemical compared to molecular diagnosis in acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):157-61. doi:10.1007/s10545-006-0155-9



41. Kostrzewska E, Gregor A. Increased activity of porphobilinogen deaminase in erythrocytes during attacks of acute intermittent porphyria. *Ann Clin Res* 1986;18(4):195-8.
42. Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 1996;10(1):53-8. doi:10.1016/S0268-960X(96)90020-X
43. Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badminton MN. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: Retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS; CPOX; or PPOX gene. *Clin Chem* 2009;55(7):1406-14. doi:10.1373/clinchem.2008.122564
44. Cardiff, UK: Institute of Medical Genetics in Cardiff CU. The Human Gene Mutation Database (2017). [Citado: 2017 Feb 12]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HMBS>
45. Sardh E, Harper P, Andersson DE, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. *Eur J Intern Med* 2009;20(2):201-7. doi:10.1016/j.ejim.2008.06.012
46. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(4):349-68. doi:10.1517/21678707.2014.891456
47. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart M felicity. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt3):217-23. doi:10.1177/0004563212474555
48. Normosang [Package Insert] Orphan Europe. [Citado: 2017 Feb 7]. http://www.orphan-europe.com/files/files/SMPC/20151104_NORMOSANG_PRODUCT_INFORMATION.pdf
49. PanHematin [Package insert]; Recordati Rare Diseases; Inc. 2013 [Citado: 2017 Feb 7]. <http://www.recordatirare-diseases.com/wp-content/uploads/2015/11/Panhematin-PI-with-box-warning.pdf>
50. Siegert SW, Holt RJ. Physicochemical properties; pharmacokinetics; and pharmacodynamics of intravenous hematin: A literature review. *Adv Ther* 2008;25(9):842-57. doi:10.1007/s12325-008-0094-y
51. Anderson KE, Bonkowsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of Hematin for Intravenous Infusion. *Ann Intern Med* 2006;144(7):537-8. doi:10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023
52. Yasuda M, Gan L, Chen B, Kadirvel S, Yu C, Phillips JD, et al. RNAi-mediated silencing of hepatic ALAS1 effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(21):7777-82. doi:10.1073/pnas.1406228111
53. D'Avola D, López-Franco E, Sangro B, Pañeda A, et al. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *J Hepatol*. 2016;65(4):776-83. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.012
54. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(1):95-100. doi:10.3109/00016340903390729
55. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep* 2015;22:57-65. doi:10.1007/8904_2015_411
56. Willandt B, Langendonk J, Biermann K, Meersseman W, D'heygere F, George C, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. *JIMD Rep* 2016. 25:77-81. doi:10.1007/8904
57. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver Transplantation in the Management of Porphyria. *Hepatology* 2014;60(3):1082-9. doi:10.1002/hep.27086
58. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med* 2011;269(5):538-45. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02335.x
59. Deybach JC, Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J Intern Med* 2011;269(5):521-4. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02358.x
60. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int* 2015;88(2):386-95. doi:10.1038/ki.2015.97

Nuevo



Seltaferon

Osetamivir 75

Antiviral Selectivo para INFLUENZA

Cefalea
intensa¹

Fiebre de inicio súbito
superior a 38.5 °C¹

Tos¹

Eficacia del:²

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



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

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/gpo/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. 171M0216 SSA. No. de Ingreso: 17330020202629

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





La mentira, una reivindicación moral. De cómo la mentira es útil en un paciente en etapa terminal

Duarte-Mote J¹, Sánchez-Rojas G²

Resumen

La mentira es considerada un antivalor moral, siempre tiene una connotación negativa. Sin embargo, su uso está muy extendido desde el punto de vista biológico como mecanismo de supervivencia y en el ser humano incluso desde el punto de vista de integración social. El autoengaño, considerado una manifestación suprema del uso humano de la mentira, tiene estrecha relación con la generación de optimismo y esperanza, las personas con problemas para integrar un autoengaño tienen con más frecuencia alteraciones patológicas en el estado de ánimo, sobre todo depresión. Este artículo analiza desde algunos puntos de vista ético-filosóficos las ventajas y desventajas del uso de la mentira para promover el autoengaño en pacientes con enfermedad terminal.

PALABRAS CLAVE: mentira, enfermos terminales.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):668-674.

The lie, a moral claim. How lying is useful in a terminally ill patient.

Duarte-Mote J¹, Sánchez-Rojas G²

Abstract

The lie is considered a moral flaw, always has a negative connotation. Nevertheless its use is very extended from the biological point of view as mechanism of survival and in the human being, even from the point of view of social integration. Self-deception, considered a supreme manifestation of the human use of lies, is closely related to the generation of optimism and hope, people with problems to integrate self-deception have more frequently pathological alterations in mood, especially depression. The advantages and disadvantages of the use of lying to promote self-deception in patients with terminal illness are analyzed from some ethical-philosophical points of view.

KEYWORDS: lie; terminal patients

¹ Internista, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. Maestría en Investigación Clínica (UAEMex). Miembro del *American College of Physicians*.

² Licenciada en Enfermería, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. Especialista en Terapia Intensiva. Maestría en Administración de Hospitales (UMIN).

Recibido: 9 de junio 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Jesús Duarte Mote
jesuddm3@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Duarte-Mote J, Sánchez-Rojas G. La mentira, una reivindicación moral. De cómo la mentira es útil en un paciente en etapa terminal. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):668-674.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1494>



*La esperanza es una felicidad por sí misma,
y la mayor que el mundo puede darnos*
SAMUEL JOHNSON (1709-1784)

ANTECEDENTES

Los valores morales se basan en la honestidad, en hacer el bien. La verdad es un término filosófico complicado, hace referencia a la realidad, a lo verídico. Sin embargo, determinar con exactitud qué es la verdad resulta en ocasiones confuso. DeWitt (2010) hace referencia a dos teorías acerca de la verdad. Una de ellas es por correspondencia; sin embargo, en este sentido es primordial que conozcamos la realidad de las cosas y la segunda es por coherencia, en la que el riesgo de caer en pensamientos relativistas es muy alto.

Por otro lado, la mentira tiene una definición un poco más sencilla. La mentira en términos generales es la ausencia de la verdad.

La verdad se constituye como uno de los más altos valores morales.

Reivindicar la mentira como un valor moral en ciertas situaciones es congruente con la idea de Nietzsche (2012), cuando se dirigía a los espíritus fuertes y bastante independientes como para reconsiderar los juicios de los valores opuestos y abrir nuevos milenios, y aunque consideraba que esta tarea era exclusiva de la filosofía (2009), muchos de los valores universales deben ser reanalizados a la luz de nuestra realidad actual, desde un punto de vista científico-tecnológico vigente.

Para San Agustín la mentira (2006) es simplemente una comunicación falsa, unida a la intención de engañar (contrario a Santo Tomás de Aquino [2004] que no consideraba la intencionalidad), en su obra contra la mentira, distingue varios tipos de ellas, las divide en las que hacen daño

de las que lo no hacen y de estas últimas habla de tres principales, las que ayudan a alguien, las que pueden salvar la vida de alguien y las que protegen la pureza de alguien.

Desde un punto de vista evolutivo, el engaño en las especies sin lenguaje y la mentira en los seres humanos se encuentran muy extendidos, prácticamente todas las especies hacen uso del engaño con fines de supervivencia y reproducción. En relación con el hombre, la mentira tiene una función primordial en cuanto a cohesión social.

La mentira en esencia nace con el lenguaje, antes de esto es solo engaño. Charles-Maurice de Talleyrand decía “El habla fue dada al hombre para ocultar sus pensamientos” (Livingston 2011;175). Mentir implica el reconocimiento de estados mentales en los otros. Somos “lectores de la mente inconscientes” opinaban Krebs-Dawkins (Livingston 2011;23). Los niños que son capaces de mentir de manera exitosa generalmente son niños con un desarrollo normal, “los niños que no mienten tal vez no sean niños buenos, sino niños autistas” (Livingston 2011;37).

En términos neurofisiológicos, la mentira implica la suficiente inteligencia para conceptualizar los estados mentales propios y de los demás, involucra un mecanismo neuro-conductual muy complejo, como complejas son las mentiras en el ser humano y la capacidad para mentir puede relacionarse con la inteligencia del individuo e incluso en su capacidad de socialización.

Por último, uno de los aspectos más interesantes en el acto de mentir es nuestra capacidad de mentirnos a nosotros mismos. El autoengaño plantea situaciones filosóficas de la mente que nos remiten al dualismo cartesiano y a la teoría multi-modular de Freud.

Pero lejos de cuestiones filosóficas o anatómicas que pudieran explicar nuestra capacidad para

mentirnos a nosotros mismos, está su función neuropsicológica.

Las personas que son capaces de autoengañarse, que pueden de alguna manera modificar su interpretación de la realidad, son, en términos generales, personas más estables emocionalmente. Su contraparte, las personas que observan la realidad tal cual es, son individuos con más tendencia a la depresión, en general, son menos sociales y más fatalistas.

Esta capacidad para percibir de una forma más amable la realidad es nuestro fundamento neuropsicológico para argumentar que la mentira puede en ciertas circunstancias ser benéfica y dejar de conceptualizarla como un antivalor moral, sobre todo bajo el concepto que la capacidad de autoengaño aligera muchas de las tensiones a las que a diario nos enfrentamos, enfrentar nuestra propia muerte es, sin duda, una de las mayores tensiones de nuestras vidas.

Visiones ético-filosóficas de la mentira como un valor moral

Deontológica

En contra de la mentira

Al considerar el principio de justicia y de autonomía, la mentira en cualquiera de sus formas es inadmisibile. Desde dar información falsa hasta el ocultamiento de la misma, trasgrede los derechos del enfermo.

Todos los seres humanos tenemos derecho a conocer la verdad de las cosas, con ello poder ejercer nuestra capacidad de respuesta y elegir la mejor posible de las opciones a las que tenemos acceso.

La deontología se basa en el deber ético o moral, Bentham (<http://ineaitica.blogspot.mx/2012/08/>

[jeremy-bentham.html](http://ineaitica.blogspot.mx/2012/08/jeremy-bentham.html)) la asociaba con una moral fundada en perseguir el placer y huir del dolor, pero Rosmini la asocia con el deber ser del ente (Buganza 2010).

Desde estos puntos de vista, la deontología trata de cómo debe ser el Ser, para considerarse correcto. Y lo correcto en este aspecto es no mentir, incluso considerando a la mentira ocultar información.

En teoría, conocer la información verídica y conocerla completa faculta al individuo a tomar las mejores decisiones, al menos desde su punto de vista.

Esta capacidad de decisiones se ve frustrada si se utiliza la mentira. La deontología hace uso del imperativo categórico de Kant: "Obra sólo según aquella máxima por la cual puedas querer que al mismo tiempo se convierta en ley universal. Obra como si la máxima de tu acción pudiera convertirse por tu voluntad en una ley universal de la naturaleza" (Wikipedia párr.5 https://es.wikipedia.org/wiki/Imperativo_categ%C3%B3rico).

A nadie de nosotros le gusta que nos mientan, por tanto; ¿por qué debo hacerlo con los otros? La verdad es uno de los valores morales más apreciados por todos. La verdad siempre debe prevalecer como fundamento de nuestras relaciones, de nuestro comportamiento y de nuestro quehacer profesional.

A favor de la mentira

Como vimos en la introducción, la mentira tiene una parte bondadosa, es cierto que todo enfermo tiene derecho a conocer la verdad de su estado clínico y con ello ejercer su autonomía en relación con decidir sobre las opciones que pudiera tener. Sin embargo, en muchas ocasiones, el pronóstico es malo, entendido malo



como fatal irremediablemente y las opciones que tiene el enfermo son escasas y en ocasiones inexistentes desde el punto de vista curativo. La posibilidad de lograr un estado de autoengaño, lejos de considerarse cruel, puede ejercer en el enfermo un estado de esperanza y tranquilidad ante lo que es inevitable, aunque engañado, su estado clínico desde el punto de vista emocional puede cambiar drásticamente y lograr un mejor estado de ánimo.

Esto evidentemente no mejorará su pronóstico, pero sí elevará su estado de bienestar. La mentira, y en términos generales el autoengaño, logrará una sensación de mejoría subjetiva que ayudará al enfermo a mantener una actitud de optimismo y tranquilidad.

En este aspecto propongo un cambio sutil en la conceptualización del imperativo categórico: haz sentir al otro como te gustaría que te hicieran sentir a ti. Promueve el bienestar del otro como si fuera tu propio bienestar.

Teleológico

En contra de la mentira

La teleología argumenta que un acto es bueno o malo no por el acto en sí, sino por la bondad o maldad de la consecuencia que tiene.

La mentira casi siempre tiene consecuencias adversas. Ocultar información o emitir información errónea impide acciones correctas. La consecuencia de la mentira como acto es mala, de ahí la aversión que se tiene al acto de mentir en todas las culturas.

Sin embargo, la conceptualización de bueno o malo que se le da al resultado de la acción cae en un ámbito relativista, es el engañado el que decide si el ejercicio de la mentira es bueno o malo según las consecuencias de la misma.

Pero si partimos de la capacidad de elección a la que tiene derecho todo individuo, no contar con la información veraz y completa trasgrede los principios de autonomía y justicia, incluso por sí misma, la mentira incurre en el principio de maleficencia. Se hace un daño al mentir. No hay beneficencia en el acto de la mentira. No es esperable un beneficio de una mentira.

Las consecuencias de la mentira prácticamente en la mayor parte de las ocasiones son malas. La verdad es un valor innegable para todos los individuos. Los principios bioéticos se basan en la verdad.

A favor de la mentira

Si se toma en cuenta que es el resultado de la acción lo que la etiqueta de buena o mala y no la acción en sí misma, la utilidad de la mentira puede justificarse bajo ciertas circunstancias. El resultado de su ejercicio puede provocar un beneficio, a diferencia de la verdad que puede ocasionar un mal mayor.

Nadie es capaz de decir siempre la verdad. Dostoyevski advierte sobre las consecuencias de nunca mentir (2013). Socialmente es inaceptable una persona que dice siempre la verdad, incluso resulta hasta peligroso (como se puede apreciar en un filme protagonizado por Jim Carrey (Grazer B & Shadyac T, 1997. Mentiroso, mentiroso. Estados Unidos: Universal Studios Home Entertainment).

Conforme las ideas de San Agustín, quien considera cierto tipo de mentiras que no hacen daño e incluso algunas de ellas que pueden hacer un tipo de bien, y evaluando el resultado de la mentira misma, se puede argumentar que si el resultado de una mentira (considerándola más bien el ocultamiento de información) produce una sensación de bienestar, esperanza y optimismo en enfermos terminales, esto justifica su uso.

El resultado es mucho mejor si se usa la mentira que exponer a un enfermo en estas condiciones a una verdad cruda y decepcionante.

Máximos y mínimos

En contra de la mentira

Si se parte del concepto que la ética de máximos son los ideales individuales que persiguen la felicidad y los mínimos son las reglas indispensables para una convivencia saludable, la verdad constituye para el ser humano un valor ideal. Todos consideramos que lo verdadero siempre es bueno, una persona veraz es una persona confiable y admirada. Aunque con ciertas variaciones en cuanto a graduación, la verdad conforma un valor a alcanzar, nos pronunciamos en favor de la verdad sin que reflexionemos mucho en lo que eso significa. La ética de mínimos considera que la convivencia entre ciudadanos debe basarse en la verdad y en la transparencia de las leyes y normas sociales.

Los enfermos en general y los terminales en particular, buscan en la medida de sus posibilidades la felicidad y bienestar, ninguno de ellos pondría en tela de juicio el papel de la verdad para conseguir estos fines. Desde el punto de vista legal, la mentira es castigable. La mentira interfiere con un buen funcionamiento social.

Un diagnóstico veraz y además informado de manera adecuada y siempre basándose en la veracidad de los hechos se considera un elemento saludable de enfrentar la realidad y constituye la base fundamental para buscar y conseguir la felicidad del individuo enfermo. Saber la verdad favorece acciones adecuadas, ya sean éstas curativas o paliativas.

El deber médico exige que el profesional siempre se conduzca con la verdad como su estandarte. Exige el uso de la verdad para abordar, tratar

y pronosticar a un enfermo. Exige la rectitud como su camino y la verdad como el rumbo que debe seguir.

A favor de la mentira

El punto final que persigue todo ser humano es conseguir la felicidad y mucha de esta felicidad está basada en el bienestar del individuo. Una persona enferma busca con desesperación un bienestar que considera de entrada muy lejano de obtener, sobre todo en el paciente terminal. Conseguir la felicidad a sabiendas de que la enfermedad que se padece no tiene cura hace la persecución de la felicidad un tema sumamente complejo y difícil. Si además se utiliza la verdad irrestricta para informar del estado clínico a un paciente de estas características, más que aligerar el camino, éste se hará mucho más pesado y difícil de transitar. Con mucha frecuencia en esta situación lo que hace la verdad es destruir toda esperanza y optimismo a cambio de saber con todo detalle el sufrimiento que se avecina y el resultado nada alentador que se espera.

Si la felicidad es el principio de la ética de máximos y si esta felicidad se consigue ocultando información y logrando un estado de esperanza con un alto grado de optimismo, es más fácil transitar ese difícil camino a la muerte de los pacientes terminales.

En este punto es importante hacer una reflexión en cuanto a la mentira y más específicamente en el ocultamiento de información. De ninguna manera se pretende adoptar una actitud cruel, al hacer creer al paciente que podrá restablecerse, sin que exista ninguna posibilidad de ello. Al final de cuentas ocultar información o tal vez usar verdades a medias favorecería el proceso humano de autoengaño, lo que mejora el estado de ánimo del paciente. Se debe recordar, ante todo, que el uso de la mentira se propone como



un medio de buscar un bienestar, entendido éste como un estado de optimismo y esperanza.

CONCLUSIONES

La mentira está tan extendida en la naturaleza y es tan ubicua en nuestra sociedad que se antoja que algo bueno debe haber en ella. Pese a ser estigmatizada y relacionada con la maldad, la mentira tiene un lado bondadoso. Existe evidencia sólida de su utilidad desde el punto de vista de cohesión social, incluso mentir es considerado por algunos autores signo de inteligencia. Durante el desarrollo neuro-cognitivo del niño, argumentar mentiras bien estructuradas forma parte de su desarrollo normal. La mentira nace con el lenguaje y se fortalece y madura con el desarrollo de nuestra capacidad de percepción de estados mentales en los otros.

Emmanuel Lévinas argumentaba que la propia noción de moralidad conlleva una relación con los demás. La obligación de cada uno de nosotros para con el prójimo emana de su mera existencia. Lévinas reconoce al otro como meritorio de nuestra ayuda y consideración (Marinoff, 2005).

En este orden de ideas, el imperativo kantiano debería cambiarse de una forma sutil, no basarse en las acciones en cuanto a su valor moral, sino en los estados de ánimo ocasionados con nuestras acciones, es decir, perseguir a toda costa la felicidad propia junto con la de los demás.

Nietzsche, a finales del siglo XIX, propuso un cambio en la percepción de los valores morales, argumentaba la valentía y fuerza de espíritu para tal efecto; en nuestro tiempo, debemos perseguir un cambio sustancial en nuestra concepción de preservar la vida a costa de todo y de todos. Nunca como ahora vemos complejos patológicos resultantes de esta conducta irreflexiva y falsamente moral. Afortunadamente nuestra ge-

neración está comprendiendo que el paradigma debe cambiar.

Aún más importante que la vida es el bienestar. Es mejor unos días de felicidad que toda una vida de desgracias. En relación con los enfermos terminales, cuyo optimismo y esperanza puede ser lo último que los haga soportar mejor un camino lleno de sufrimiento e incertidumbre, obliga a los profesionales de la salud a preocuparse más por su bienestar cuando la curación ya no es posible. Los profesionales de la salud debemos hacer más caso a Lévinas y preocuparnos por el bienestar de este tipo de enfermos.

“... la justicia permanece sólo como justicia, en una sociedad donde no hay distinción entre los que están cerca y los que están lejos, pero en la que también permanece la imposibilidad de dejar de lado a los más próximos”. Decía Lévinas (Marinoff, 2005;53).

La justicia se basa en la consecución del bienestar de todos y cada uno de los seres humanos, sin importar su condición social o su estado físico. Sin que se pretenda poner por encima valores morales universales a costa de ese mismo bienestar.

La mentira como productora de bienestar en el enfermo terminal se basa en la capacidad humana del autoengaño. Mike W Martin (2012) presenta diversas definiciones del autoengaño: 1) acción intencional para evitar verdades desagradables y asuntos dolorosos (sobre uno mismo o sobre el mundo); 2) procesos no intencionados de negación, elusión o percepción sesgada; 3) estados mentales resultantes de esas acciones y procesos, como la ignorancia, la creencia falsa, el espejismo, la opinión injustificada o la ausencia de una conciencia clara.” (p. 84)

El autoengaño parece paradójico. Al considerar que mentir parte del entendido de que se conoce

la verdad, el individuo que se autoengaña debería saber la verdad y trata de eludirla.

Muchos autores han tratado de salvar esta paradoja, Sartre, por ejemplo, argumentaba que el autoengaño es espontáneo e irreflexivo. Freud, por su parte, mencionaba que el autoengaño es inconsciente; sin embargo, parece que el sistema de creencias que posee el individuo influye para la capacidad de autoengaño que pueda tener y el éxito que pueda alcanzar (Mike W Martin 2012).

La intención del uso de la mentira en el manejo psicológico del paciente en etapa terminal se basa primordialmente en la capacidad de autoengaño del individuo. Bajo ningún concepto se pretende abrazar falsas esperanzas, lo que se intenta es aludir de una forma sutil esta capacidad humana para evitar verdades desagradables o asuntos dolorosos.

De esta forma, esta capacidad innata que tiene el ser humano, sobre todo en una situación crítica y trascendental como es enfrentarse a su propia muerte, hace del optimismo y la esperanza un punto clave para obtener bienestar. Volker Somer (1992) incluso menciona que el autoengaño es trascendental para la supervivencia. Existe evidencia en estudios controlados de mayor supervivencia en pacientes con cáncer que negaban su enfermedad que en las que la aceptaban.

Por otro lado, existen argumentos sólidos para explicar la depresión endógena con la falta de capacidad para el autoengaño (Livingstone, 2011).

La capacidad de algunas personas de ver la vida tal cual es, sin permitirse ver modificaciones agradables desde su punto de vista o, bien, las personas que no pueden dejar de ser objetivas con los sucesos que le acontecen, son personas

con menos posibilidad de autoengaño, son personas con mayor tendencia a la depresión, y como antes analizamos, también son individuos con menos fortaleza para afrontar problemas médicos.

Estos hallazgos son los que sustentan la promoción del autoengaño en pacientes terminales, aunque lejos de perseguir mayor supervivencia, se persigue mayor bienestar, con mejor calidad de vida, lo que en muchas ocasiones repercute en el incremento del tiempo de supervivencia.

“Conoceréis la verdad y la verdad os hará libres” reza San Juan en el nuevo testamento (Juan 8,32), pero con mucha frecuencia la verdad, lejos de hacernos libres, nos hunde en un mundo de desesperanza y tristeza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dewitt R. Cosmovisiones. Una introducción a la historia y la filosofía de la ciencia. Biblioteca Buridán, 2010.
2. Nietzsche F. Más allá del bien y el mal. Obras selectas 2012.
3. Nietzsche F. Ecce Homo, Editorial Tomo, 2009.
4. San Agustín. La ciudad de Dios, Editorial Porrúa 2006.
5. Santo Tomás de Aquino. Summa contra los gentiles, Editorial Porrúa, 2004.
6. Livingstone. ¿Por qué mentimos? Las raíces del engaño y el inconsciente. Editorial Océano 2011.
7. <http://ineaetica.blogspot.mx/2012/08/jeremy-bentham.html>
8. Buganza Tenorio. La Ética de Antonio Rosmini a partir del Sistema filosófico, En-clav. pen vol.4 no.8 México jul./dic. 2010.
9. https://es.wikipedia.org/wiki/Imperativo_categ%C3%B3rico
10. Dostoievski F. El idiota. Editorial de Bolsillo 2013.
11. Grazer B & Shadyac T, 1997. Mentiroso, mentiroso. Estados Unidos: Universal Studios Home Entertainment.
12. Marinoff L. Pregúntale a Platón. Editorial de Bolsillo 2005.
13. Audi R. Diccionario Akal de Filosofía. Ediciones Akal 2004.
14. Sommer V, Lob der Lüge. “Tauschung und Selbsttauschung bei Tier und Mensch”. 1992 C.H. Beck, Munchen.
15. Juan 8:32 La sagrada Biblia Valera-Reina.



En Infecciones
urinarias

EVOCS [®] III

levofloxacinó

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.^{1,2,3,4}

Escherichia coli



Impida su evolución desde el **DNA**



BIBLIOGRAFÍA: 1. Rodríguez Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SCMG. Santiago de Compostela, Junio 2004. 2. Montecchi A., Feldman DA. Fluoroquinolonas respiratorias como antibióticos de primera línea en neumonía adquirida a lo comunitario, posición en campo. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.º 17: 28-31, 2008. 3. Corbelli, A. Velasco, D., Company, D., Egoas y J.M. Arana. Utilización hospitalaria de levofloxacina. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Institut Català de Farmacologia, Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitario Politécnico, Universidad Autónoma de Barcelona. Rev Esp Quimioter, Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4. Gajda M., M. Salcedo, Porto T., Lorenz, Barro E., Bontica et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacina y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2006, vol.12, no.1, p.10-14. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083302834513





Los predictores en el retiro de la ventilación mecánica ¿resultan suficientes para el paciente neurocrítico?

Pin-Gutiérrez E¹, Sánchez-Díaz JS², Flores-Hernández R⁴, Martínez-Rodríguez EA⁵, Peniche KG¹, Díaz-Gutiérrez SP¹, Cortés-Román JS¹, Huanca-Pacaje JM², Castañeda-Valladares E², Calyeca-Sánchez V³

Resumen

La ventilación mecánica prolongada incrementa el riesgo de complicaciones; asimismo, el retiro temprano de la misma expone al paciente a los riesgos que tenía antes de iniciarla. Cuando hablamos de ventilación mecánica prolongada y retiro temprano, el equilibrio sigue siendo controvertido, además de ser un tema no resuelto, más aun al referirnos al paciente neurológico. La protección de la vía aérea y evitar mayor afectación de la distensibilidad cerebral son los propósitos de la ventilación mecánica invasiva en el paciente con deterioro neurológico, además de acoplar al paciente con el ventilador, en particular ante patrones respiratorios anormales. De los pacientes que requieren ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos, alrededor de 20% corresponde a padecimientos neurológicos. El momento apropiado para la extubación puede estar basado en una decisión clínica, que puede considerarse subjetiva; por esta razón, se han propuesto parámetros objetivos para tomar esta decisión, éstos permitirán identificar a los pacientes aptos para realizar prueba de ventilación espontánea con gran posibilidad de éxito. La búsqueda de un parámetro que evalúe el éxito o fracaso de la extubación en el paciente neurológico es un problema no resuelto hasta el momento, por lo que deberá ser tema de más estudios; hasta el día de hoy la Escala de Coma de Glasgow (EC) es la variable asociada con buenos o malos resultados.

PALABRAS CLAVE: ventilación mecánica, Escala de Coma de Glasgow, unidad de cuidados intensivos, fracaso de la extubación.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):675-681.

Predictors in the retirement of mechanical ventilation: are they enough to neurocritical patient?

Pin-Gutiérrez E¹, Sánchez-Díaz JS², Flores-Hernández R⁴, Martínez-Rodríguez EA⁵, Peniche KG¹, Díaz-Gutiérrez SP¹, Cortés-Román JS¹, Huanca-Pacaje JM², Castañeda-Valladares E², Calyeca-Sánchez V³

Abstract

Long mechanical ventilation (MV) increases the risk of complications; moreover, early retirement of it exposes the patient to the risks

¹ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

² Adscrito al Departamento de Medicina Crítica.

³ Jefe del Servicio de Medicina Crítica.

Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, IMSS, UMAE 189, Veracruz.

⁴ Médico adscrito al servicio de Neurología, Hospital General de PEMEX, Veracruz.

⁵ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

Recibido: 8 de noviembre 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pin-Gutiérrez E, Sánchez-Díaz JS, Flores-Hernández R, Martínez-Rodríguez EA y col. Los predictores en el retiro de la ventilación mecánica ¿resultan suficientes para el paciente neurocrítico? Med Int Méx. 2017 sep;33(5):675-681.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1561>

presented before starting. The balance in speaking of prolonged mechanical ventilation and early retirement remains controversial, besides being an unresolved issue, even more so when speaking of neurological patients. Protection of the airway and prevention of further compromised brain compliance are the purposes of initiating invasive mechanical ventilation in patients with neurological impairment in addition to engaging the patient with particular fan under the presence of abnormal breathing patterns. Of patients requiring mechanical ventilation in the Intensive Care Unit (ICU), about 20% are due to neurological diseases. The appropriate time for extubation may be based on a clinical decision, which may be considered subjective, for this reason objective parameters have been proposed to make such a decision, they will identify candidates to perform test of spontaneous ventilation with great chance of success. The search for a parameter to evaluate the success or failure of extubation in neurological patient is a problem not solved so far, so it should be the subject of further studies, until today the Glasgow Coma Scale (SCG) is the variable associated with good or bad results.

KEYWORDS: mechanical ventilation; Glasgow Coma Scale; intensive care unit; failure of extubation

¹ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

² Adscrito al Departamento de Medicina Crítica.

³ Jefe del Servicio de Medicina Crítica. Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, IMSS, UMAE 189, Veracruz.

⁴ Médico adscrito al servicio de Neurología, Hospital General de PEMEX, Veracruz.

⁵ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

Correspondence

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
 drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

ANTECEDENTES

La ventilación mecánica prolongada incrementa el riesgo de complicaciones, asimismo, el retiro temprano de la misma expone al paciente a los riesgos que tenía antes de iniciarla. Cuando hablamos de ventilación mecánica prolongada y retiro temprano, el equilibrio sigue siendo controvertido, además de ser un tema no resuelto, más aun al referirnos al paciente neurológico. El protocolo que se utilice para retiro de la ventilación mecánica siempre deberá incluir adecuado nivel de conciencia, que se expresa de manera subjetiva (“despierto y cooperador”) y de manera objetiva con la Escala de Coma de Glasgow.¹ El evento vascular cerebral puede complicarse, requerir intubación y ventilación mecánica para soporte respiratorio. En muchos pacientes con lesiones neurológicas el médico permanece incierto en relación con la desconexión de la ventilación mecánica debido al deterioro del estado neurológico y a la posible incapacidad

para proteger la vía aérea. El tiempo que transcurre para la desconexión de la ventilación mecánica es de alrededor de 50% del tiempo total que se mantiene el paciente ventilado. El fracaso de la extubación ocurrirá en 13 a 18% del total de los pacientes críticos a pesar de que los “parámetros de extubación” sean correctos; además, estos parámetros pueden ayudar a predecir la capacidad del paciente para respirar de manera independiente, pero no la capacidad para proteger la vía aérea.^{2,3} La evidencia aun no es concluyente respecto a si los parámetros de extubación convencionales son completamente útiles para la desconexión de la ventilación mecánica en pacientes neurocríticos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 76 años de edad con antecedente de hiperplasia prostática benigna en tratamiento con finasteride. Fue valorado en el servicio de Urgencias por fiebre, se documentó

examen general de orina (EGO) patológico e ingresó a hospitalización con diagnóstico de infección de vías urinarias complicada. Durante sus primeras horas de estancia tuvo agitación psicomotriz, por lo que se agregó haloperidol para tratamiento del delirio, 12 horas después de su ingreso mostró disminución del estado de conciencia; la gasometría arterial documentó hipoventilación con pH de 7.14, paCO_2 90 mmHg, paO_2 113 mmHg, déficit de base de -4, bicarbonato de 20 y lactato de 3.1. Se realizó manejo avanzado de la vía aérea y se inició ventilación mecánica invasiva, pasó a la unidad de cuidados intensivos. La resonancia magnética simple de encéfalo reportó zona de isquemia a nivel bulbar, lateral y caudal que afectaba el pedúnculo cerebeloso inferior del lado izquierdo (**Figura 1**); 36 horas después de iniciar la ventilación mecánica se realizó ventana neurológica, el paciente despertó, se integraba al medio, respondía preguntas sencillas con movimientos cefálicos, se realizó mecánica respiratoria con NIF de -40 cmH_2O , pO_2 de -3 cmH_2O , capacidad vital

de 30 mL/kg, VRS de 55 respiraciones por minuto/L, por lo que se decidió 30 minutos de "pieza T", que fue tolerada adecuadamente, se realizó gasometría con pH de 7.38, paCO_2 38 mmHg, paO_2 155 mmHg, déficit de base de -2, bicarbonato de 23 y lactato de 2.1 y se extubó; inmediatamente después de retirarlo de la ventilación mecánica el paciente tuvo taquicardia, taquipnea, disminución de la SpO_2 , hipertensión, diaforesis, tos, mal manejo de secreciones y patrón respiratorio "atáxico", por lo que decidimos reiniciar ventilación mecánica invasiva, al conectarlo al ventilador observamos asincronía paciente-ventilador con desfase de la respiración del paciente respecto a la ventilación mecánica, desacople de la fase neural y de la fase mecánica de la inspiración con índice de asincronía mayor a 10%; se inició tratamiento con dexmedetomidina (**Figuras 2 a 4**). El servicio de Otorrinolaringología realizó posteriormente traqueostomía. Se mantuvo en ventilación espontánea con ventilación presión soporte, PEEP de 5 cmH_2O y soporte de 8. Pasó al servicio de Cuidados Prolongados.

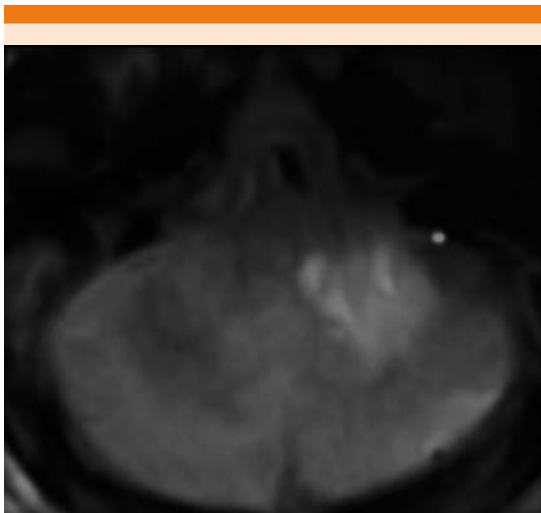


Figura 1. Hemorragia en cerebelo (resonancia magnética).



Figura 2. Ventilación presión soporte (respiración de Biot).



Figura 3. Ventilación presión soporte (respiración de Biot).



Figura 4. Ventilación presión soporte (respiración de Biot).

DISCUSIÓN

Uno de los motivos inadvertidos de fracaso en la extubación es un trastorno en el ritmo

respiratorio, algunas veces puede evaluarse de manera objetiva por el índice de asincronía; sin embargo, son muchos los factores que intervienen para que la asincronía paciente-ventilador ocurra y algunos de ellos no se deben al grado del daño neurológico *per se*. Desde los estudios experimentales realizados por Smith al inicio del decenio de 1990, se han logrado cambios importantes y la identificación de regiones cerebrales implicadas en la generación del ritmo respiratorio; la pérdida de neuronas del complejo pre-Bötzinger debido a atrofia o sometidas a isquemia prolongada se ha asociado con este tipo de trastornos, este grupo de células situadas en el tallo cerebral se ha reconocido como un componente importante en la generación del ritmo respiratorio y se ha implicado en los trastornos neurológicos que involucran sufrimiento o cierto grado de isquemia global.^{4,5}

La protección de la vía aérea y evitar mayor afectación de la distensibilidad cerebral son los propósitos al iniciar ventilación mecánica invasiva en el paciente con deterioro neurológico, además de acoplar al paciente con ventilador en particular ante patrones ventilatorios anormales: respiración de Biot, atáxica, Cheyne-Stokes, Kussmaul.⁶ La respiración de Biot y atáxica están relacionadas con lesiones del tronco encefálico o medicamentos narcóticos, otras causas son lesiones de la fosa posterior, como hemorragia y hernia tonsilar cerebelosa o lesiones pontinas, así como meningitis y tumores. La respiración atáxica es un patrón completamente irregular en frecuencia y en volumen corriente, intercalado con períodos de apnea. La respiración de Biot muestra alta frecuencia y volumen corriente regular, alterna con períodos de apnea, se caracteriza por inspiraciones profundas y superficiales que ocurren al azar, aunque conservan cierta naturaleza periódica. La respiración de Cheyne-Stokes se atribuyó inicialmente a enfermedades neurológicas centrales e hipoxemia y posteriormente se describió en pacientes con insuficiencia cardíaca. Es el tipo de respiración


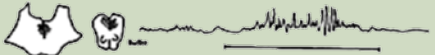




más frecuente en los problemas neurológicos y se caracteriza por episodios de hiperpnea que alternan con apneas (duración de 10 hasta 45 segundos), un ciclo puede durar más de un minuto. Las ondas respiratorias muestran ascenso lento alcanzando un pico máximo y posteriormente un descenso gradual. En los problemas neurológicos se le atribuye al incremento anormal de la respuesta ventilatoria al CO_2 , la que produce hiperpnea y al estímulo ventilatorio central patológicamente disminuido que produce apnea poshiperventilación. Se ven implicados ambos hemisferios cerebrales, particularmente diencéfalo y algunas veces protuberancia. Otras causas no menos comunes son lesiones cerebrales hipoxémicas o isquémicas difusas, alteraciones metabólicas, como síndrome urémico o encefalopatía hepática. Asimismo, la respiración de Kussmaul muestra patrón rápido, profundo y regular, controlado por una red de neuronas en la médula ventrolateral con contribución de quimiorreceptores medulares ventrocentrales y periféricos (cuerpos carotídeos). Por lo general, se debe a problemas metabólicos, como cetoacidosis diabética, síndrome urémico, acidosis láctica, intoxicaciones por etilenglicol, salicilatos; los cuales causan un desequilibrio ácido-base (acidosis metabólica).⁷⁻¹⁰ **Cuadro 1**

De los pacientes que requieren ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos (UCI), alrededor de 20% corresponden a padecimientos neurológicos.¹¹ Los pacientes con ventilación mecánica y enfermedad neurológica tienen mayor riesgo de neumonía asociada con la ventilación, mayor número de traqueostomías y más tiempo en ventilación mecánica, incluso mayor mortalidad. Los protocolos tradicionales de *weaning* y extubación utilizados en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos pueden no ser aplicables en pacientes neurológicos debido a la disminución del nivel de conciencia.¹² El desarrollo de criterios específicos para la extubación en enfermedad neurológica ha sido problemático. La extubación exitosa dependerá

no sólo del alivio del padecimiento pulmonar, sino también de la capacidad para mantener permeable la vía aérea. La mayor parte de los estudios han examinado los criterios necesarios para el éxito de la extubación en el paciente no neurológico.¹³ Coplin y colaboradores, en una cohorte prospectiva publicada en el año 2000, concluyeron que los pacientes en quienes se retrasa la extubación por Escala de Coma de Glasgow (ECG) menor a 8 tienen más eventos de neumonía asociada con la ventilación, más días de estancia en la UCI y mayor tiempo de hospitalización; estos resultados difieren del criterio que tradicionalmente utilizamos (ECG mayor a 8) para considerar que el paciente tiene la capacidad de proteger la vía aérea.¹⁴ Namen y su grupo, en 2001, determinaron en 100 pacientes neuroquirúrgicos, a través del análisis multivariado, que la ECG mayor de 8 y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se asocian con éxito de la extubación (75%) frente a ECG menor de 8 (33%), además que a mayor ECG la posibilidad de extubación exitosa se incrementa.¹⁵ Wendell y su grupo, en 2011, en una cohorte retrospectiva que incluyó 47 pacientes con evento vascular cerebral isquémico de la arteria cerebral media, que fueron extubados, 37 lo hicieron con éxito y 10 fallaron, de los que tuvieron extubación exitosa la ECG era mayor o igual a 10 con respuesta ocular de 4, a diferencia de los que fallaron en quienes la ECG era menor de 10 con respuesta ocular menor de 4.¹⁶ Wang y su grupo, en un metanálisis publicado en 2014, buscaron identificar los factores de riesgo de fracaso de la extubación en pacientes neurocríticos. Se incluyeron 9 estudios con 928 pacientes, se encontraron como factores de riesgo: la neumonía, atelectasias, secreciones espesas, ausencia de reflejo nauseoso, ventilación mecánica mayor de 24 horas y principalmente la Escala de Coma de Glasgow (7-9), ésta con $\text{OR} = 4.96$, $\text{IC95\%} = 1.61-15.26$, $p = 0.005$, la incapacidad para obedecer comandos, especialmente el relacionado con la respuesta ocular, con $\text{OR} = 2.07$, $\text{IC95\%} = 1.15-3.71$, $p = 0.02$. El género, la cantidad de secreciones, la tos, in-

Cuadro 1. Tipos de respiración

Tipo de respiración	Sitio de lesión	Mecánica ventilatoria	Causa
Biot 	Tronco encefálico, fosa posterior	Volumen corriente regular, alterna con periodo de apnea, inspiraciones profundas y superficiales, conservan cierta naturaleza periódica	Medicamentos, hemorragia cerebral, hernia tonsilar o lesiones pontinas, meningitis
Atáxica 	Tronco encefálico, fosa posterior	Inspiraciones profundas y superficiales, irregular en frecuencia y volumen corriente, intercalado con apneas	Medicamentos, hemorragia cerebral, hernia tonsilar o lesiones pontinas, meningitis
Cheyne-Stokes 	Hemisferios cerebrales, diencéfalo, protuberancia	Irregular, hiperpnea alternando con apneas, onda respiratoria creciente-decreciente y volumen corriente variable	Hipoxemia, insuficiencia cardíaca, uremia, encefalopatía hepática
Kussmaul 	Quimiorreceptores medulares y periféricos (cuerpos carotídeos)	Patrón de hiperpnea alternando con apneas, rápido, profundo pero regular	Problemas metabólicos, cetoacidosis diabética, síndrome urémico, acidosis metabólica, intoxicaciones

capacidad para seguir los comandos: “mueve los dedos” y “tose” no influyeron en los resultados.¹⁷

El momento apropiado para la extubación puede estar basado en una decisión clínica, que puede considerarse subjetiva, por esta razón se han propuesto parámetros objetivos para tomar esa decisión, éstos permitirán identificar a los pacientes aptos para realizarles prueba de ventilación espontánea con gran posibilidad de éxito. La fuerza inspiratoria negativa (FIN) utilizada para valorar la fuerza de los músculos respiratorios con valores de -20 y -30 cmH₂O (normal: -100 cmH₂O) como valor mínimo para llevar a cabo la extubación, la presión de oclusión de la vía aérea (p = 0.1) evalúa el estímulo respiratorio y representa la presión medida a los 100 milisegundos de iniciado el esfuerzo inspiratorio con la vía aérea ocluida, el valor esperado será -2 cmH₂O; la capacidad vital (CV) integra la fuerza de los músculos respiratorios, aunque

tiene el inconveniente que es dependiente de la cooperación del paciente, el valor esperado mayor de 15 mL/kg (normal 65-75 mL/kg); índice de respiración rápida superficial o índice de Yang-Tobin (f/Vt), que se obtiene a través del cociente frecuencia respiratoria y el volumen corriente, con punto de referencia de 105 respiraciones por minuto/L. Existen más parámetros objetivos que nos pueden ayudar a predecir éxito en la extubación, pero todos tienen el inconveniente que se centran en evaluar la capacidad ventilatoria y no la capacidad de proteger la vía aérea.¹⁸ La búsqueda de un parámetro que evalúe el éxito o fracaso de la extubación en el paciente neurológico es un problema no resuelto hasta el momento, por lo que deberá ser tema de más estudios, hasta el día de hoy la Escala de Coma de Glasgow es la variable asociada con buenos o malos resultados. Existen estudios que compararon la Escala de Coma de Glasgow y la Escala FOUR en grupos de pacientes neurocrí-



tos extubados, con y sin éxito, sin encontrar diferencias significativas.¹⁹

CONCLUSIÓN

Los avances en el reconocimiento de los grupos celulares implicados en los trastornos del ritmo respiratorio abren un campo prometedor en la evaluación y toma de decisiones, las pruebas de estrés respiratorio podrían evidenciar un daño subyacente no reconocido al momento de decidir extubar a un paciente neurocrítico. Al día de hoy, la Escala de Coma de Glasgow es la variable asociada con buenos o malos resultados. La Escala FOUR podría ser una opción para la toma de decisiones.

REFERENCIAS

- Guerrero López F, Fernández Mondéjar E. Extubación de pacientes neurocríticos con bajo nivel de conciencia. Un problema por resolver. *Med Intensiva* 2000 ;24:304-6.
- Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, et al. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology* 1995;45:640-44.
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, et al. American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support: A Collective Task Force Facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120:375-396.
- Smith J, Ellenberger H, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex. A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991;254:726-9.
- Muñoz-Ortiz J, Muñoz-Ortiz E, López-Meraz ML, Beltran-Parral L, Morgado-Valle C. El complejo pre-Bötzinger: generación y modulación del ritmo respiratorio. *Neurología* 2016;05:11.
- Vinko Tomić F, Max Andresen H. Ventilación mecánica en el paciente con lesión cerebral aguda. *Rev Med Chile* 2011;139:382-390.
- Lovesio C. Evaluación clínica del paciente en coma. En: Lovesio C. *Medicina Intensiva*. Rosario-Argentina: Corpus, 2008;1116-1130.
- Bové-Ribé A. Los síndromes de apnea central de sueño. La respiración de Cheyne-Stokes. *Vigilia-Sueño* 2005;17:91-120.
- Kryger MH. Abnormal control of breathing. In: Kryger MH, ed. *Pathophysiology of respiration*. New York: Wiley, 1981;1:103-122.
- English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004;80:253-261.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355.
- Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med* 2011;39:1482-1492.
- Souter MJ, Manno EM. Ventilatory management and extubation criteria of the neurological/neurosurgical patient. *The Neurohospitalist* 2013.3:39-45.
- Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1530-36.
- Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:658-664.
- Wendell LC, Raser J, Kasner S, Park S. Predictors of extubation success in patients with middle cerebral artery acute ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2011;2011:248789.
- Wang S, Zhang L, Huang K, Lin Z, et al. Predictors of extubation failure in neurocritical patients identified by a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112198.
- Magaña Macías C, Salinas Martínez C, Santiago Toledo J, Olvera Guzmán y col. Evaluación del espacio muerto ajustado al volumen corriente en pacientes con ventilación mecánica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25:131-141.
- Rishi M, Kashyap R, Wilson G, Schenck L, Hocker S. Association of extubation failure and functional outcomes in patients with acute neurologic illness. *Neurocrit Care* 2016;24:217-25.

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

Ketorolaco
SUPRADOL®

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260MP9 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982

 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



 **EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE**



Nefropatía por mieloma múltiple

Solís-De la Rosa F¹, Palma-Carbajal R², Sarre-Álvarez D², Félix-Bulman J², Folch-Padilla JE³, Díaz-Greene EJ⁴, Rodríguez-Weber FL⁵

Resumen

Gran parte de los pacientes con mieloma múltiple inician con signos y síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas o el exceso de cadenas ligeras kappa. La enfermedad renal es común con enfermedad heterogénea que puede involucrar diferentes mecanismos. Se comunica el caso de un paciente con sospecha de mieloma múltiple debido a la existencia de lumbalgia, insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia; con electroforesis de proteínas séricas negativa para hipergammaglobulinemia, en quien se confirmó el diagnóstico al demostrar la existencia de cadenas ligeras kappa en tejido renal; se realiza una revisión de la bibliografía actual.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, nefropatía.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):682-689.

Nephropathy due to multiple myeloma.

Solís-De la Rosa F¹, Palma-Carbajal R², Sarre-Álvarez D², Félix-Bulman J², Folch-Padilla JE³, Díaz-Greene EJ⁴, Rodríguez-Weber FL⁵

Abstract

Much of the patients with multiple myeloma present with signs and symptoms related to plasma cells infiltration or by the excess of kappa light chains. Kidney disease is common and has a heterogeneous pathophysiology that may involve different mechanisms. We present the case of a patient with suspected multiple myeloma because of low back pain, renal failure, anemia and hypercalcemia; without hipergammaglobulinemia in the electrophoresis, in whom the diagnosis was confirmed by the presence of kappa chains light in renal tissue; a review of current literature is made.

KEYWORDS: multiple myeloma; nephropathy

¹ Cardiología y Medicina Interna.

² Médico residente del curso de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

³ Médico interno de Pregrado.

⁴ Profesor titular del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

⁵ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 15 de diciembre 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Federico Leopoldo Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Solís-De la Rosa F, Palma-Carbajal R, Sarre-Álvarez D, Félix-Bulman J y col. Nefropatía por mieloma múltiple. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):682-689. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1621>



ANTECEDENTES

Riñón de mieloma

Gran parte de los pacientes con mieloma múltiple inician con signos y síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en hueso u otros órganos o debido al daño causado por el exceso de cadenas ligeras kappa.

La enfermedad renal es común en el mieloma múltiple, su patología es heterogénea y puede involucrar diferentes mecanismos (**Cuadro 1**).^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 79 años de edad, con antecedentes de relevancia, quien acudió a valoración por padecer un cuadro de un mes de evolución con dolor en la región inguinal derecha tipo urente, intensidad 5/10, con irradiación al glúteo y fosa poplíteas ipsilaterales, que limitaban la bipedestación y deambulación, además de pérdida de 5 kg aproximadamente.

El paciente fue valorado de manera externa donde se solicitaron estudios de laboratorio e inició tratamiento con analgésicos, inhibidor de bomba de protones (diclofenaco, ácido acetil salicílico, tramadol y omeprazol), complejo B y deflazacort, 30 mg cada 12 horas por tres días sin mejoría, por lo que acudió a urgencias a valoración.

A su ingreso destacaba palidez generalizada, soplo sistólico en foco aórtico irradiado a carótidas,

dolor a la palpación en la región inguinal derecha que se irradiaba a la región glútea y fosa poplíteas ipsilaterales, sin datos de irritación peritoneal, con maniobra de Lasegue y de Bragard positivas; los estudios de laboratorio revelaron anemia macrocítica, normocrómica, hiperglucemia, hipercalcemia moderada, elevación de azoados con tasa de filtrado glomerular de 6.5 mg/dL por CKD-EPI con relación BUN/Cr de 10.5 y examen general de orina con proteinuria significativa. Los datos de los estudios de laboratorio al ingreso se muestran en los **Cuadros 2 y 3**.

Cuadro 2. Electrolitos séricos

	Valor del paciente
Sodio	142 mEq/mL
Potasio	6.3 mEq/mL
Cloro	107 mEq/mL
Calcio	9.6 mg/dL
Fósforo	4.1 mg/dL
Magnesio	1.89 mg/dL
CO ₂	14.2 mEq/mL
Cr	6.95 mg/dL
BUN	75.5 mg/dL
Urea	161.4 mg/dL

Cuadro 3. Biometría hemática

	Valor del paciente (mg/dL)
Hemoglobina	8.8
Hematócrito	27.3
Volumen corpuscular medio	100
Concentración de hemoglobina corpuscular media	32
Plaquetas	215
Leucocitos	7.7
Neutrófilos	82%
Linfocitos	12%

Cuadro 1. Mecanismos de lesión renal por mieloma múltiple

Glomerular	Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas
Tubular	Riñón de mieloma (nefropatía de cilindros de cadenas ligeras)
Intersticial	Infiltración por células plasmáticas, nefritis intersticial por cilindros de cadenas ligeras

Debido a la insuficiencia renal, anemia y proteinuria se decidió su ingreso con los diagnósticos diferenciales de: mieloma múltiple, nefritis tubulointersticial por medicamentos, vasculitis asociada con p-ANCA, lesión renal aguda obstructiva por crecimiento prostático.

La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas mostró proteinuria en rango nefrótico, así como anticuerpos antineutrófilos que descartaron vasculitis ANCA positiva (**Cuadro 4**).

La lesión renal, hipercalcemia, elevación de B-2 microglobulina y anemia orientaron hacia el diagnóstico de mieloma múltiple, por lo que se solicitó electroforesis de proteínas en sangre y orina; sin embargo, no se encontró elevación de paraproteína (**Cuadros 5 a 7**).

Ante la sospecha de mieloma múltiple, a pesar de la ausencia de paraproteína, se decidió realizar toma de biopsia renal que mostró depósito de cadenas ligeras kappa en la membrana basal tubular por inmunofluorescencia, lo que confirmó

Cuadro 4. Proteínas y creatinina en orina de 24 horas

	Valor del paciente (límites normales)
Creatinina	1.2 g (1.0-2.0)
Proteínas totales	4,946 mg/24 h (50-100)
Albúmina en orina periódica	3462 mg/24 h (35-105)

Cuadro 5. Pruebas inmunológicas

	Valor del paciente
B-2 microglobulina	13,551 mcg/L
Antígeno prostático total	9.36 ng/mL
Fracción complemento C3	74.0 mg/dL
Fracción complemento C4	37.7 mg/dL
Antineutrófilos ANCA	c-ANCA negativo
Inmunofluorescencia	p-ANCA negativo

Cuadro 6. Electroforesis de proteínas séricas

	Valor del paciente (límites normales), g/dL
Proteínas séricas totales	5.7 (6-8.4)
Albúmina	3.41 (3.5-5)
Globulinas alfa 1	0.17 (0.2-0.4)
Globulinas alfa 2	0.7 (0.4-0.8)
Globulinas beta	0.52 (0.6-0.9)
Globulinas gamma	0.89 (0.8-1.6)

No se detectaron cadenas monoclonales de inmunoglobulinas.

Cuadro 7. Electroforesis en orina

	Valor del paciente, mg/L
Proteínas totales	98.2
Albúmina	2.5, 2.5%
Alfa 1	2.3, 2.5%
Alfa 2	3.4, 3.5%
Beta	4.4, 4.5%
Gamma	85.6, 87.2%

la sospecha de mieloma múltiple y nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (**Cuadro 8**).

DISCUSIÓN

El termino riñón de mieloma o nefropatía de cilindros de cadenas ligeras se refiere a la existencia de grados variables de lesión renal, causada por la gran cantidad de cadenas ligeras monoclonales y su precipitación en los túbulos renales que casi lleva a insuficiencia renal crónica, con elevación de la concentración de creatinina sérica (> 2 mg/dL en aproximada-

Cuadro 8. Cadenas ligeras kappa y lambda en sangre

	Valor del paciente (límites normales), mg/L
Kappa	2980 (1700-3700)
Lambda	510 (900-2100)
Relación	5.84



mente 20% de los pacientes); de esta manera inicia hasta 50% de los pacientes, la causa es multifactorial debido a lesión tubular directa por sobrecarga proteica, deshidratación, hipercalcemia y la administración de medicamentos nefrotóxicos, incluidos los diuréticos de asa ampliamente prescritos para estimular diuresis y calciuria.¹⁻⁵

Previo al advenimiento de la terapia dialítica, la enfermedad renal crónica era la segunda causa de mortalidad en pacientes con mieloma múltiple después de las infecciones.

Por definición, el diagnóstico de nefropatía de cilindros de cadenas ligeras kappa indica la existencia de mieloma múltiple y se considera un evento definitorio de la enfermedad.^{6,7}

Patogénesis

En condiciones normales, las células plasmáticas sintetizan moléculas completas de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres. La cantidad habitual de cadenas ligeras sintetizadas por día es de 0.9 gramos, caracterizadas por su bajo peso molecular (22,000 kDa) y su rápida eliminación por filtrado glomerular con reabsorción en túbulos proximales y catabolismo lisosomal (99% de la producción diaria), con excreción mínima de cadenas ligeras en orina. Su catabolismo, dependiente de receptores localizados en el borde luminal de los túbulos proximales, es superado en casos de producción exagerada de cadenas ligeras o en casos de producción de cadenas ligeras anormales, como cadenas en forma de dímeros, tetrámeros o cadenas glucosiladas durante el proceso de secreción.⁷

Las cadenas ligeras se precipitan en los túbulos como resultado de su unión a la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) favorecida por el ambiente ácido de la nefrona distal y la presencia de cloruro de sodio facilitando su agregación y

llevando finalmente a la formación de cilindros intratubulares, obstrucción y extravasación de cadenas libres al intersticio, con la consecuente inflamación y fibrosis intersticial, aunado al cambio de fenotipo de las células del túbulo contorneado proximal, que migran hacia el espacio intersticial en donde adquieren morfología miofibroblástica e inician la producción de matriz extracelular.⁸⁻¹⁰ Se han descrito otros mecanismos de lesión tubulointersticial en el riñón de mieloma caracterizados por activación del factor nuclear κB que estimula la transcripción de genes codificando las proteínas responsables de la transición epitelio-mesénquima, particularmente interleucina 6, 8 y proteína quimiotáctica de macrófagos y monocitos. Las cadenas ligeras también activan la síntesis de factor de crecimiento transformador β (TGF- β), uno de los factores profibróticos más importantes. Se ha documentado que las cadenas ligeras son activadores más potentes de TGF- β que la albúmina en el síndrome nefrótico y más potentes que incluso uno de los estimuladores más conocidos de su síntesis, la ciclosporina.¹¹

La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras está presente en 40 a 60% de los casos de las biopsias renales realizadas en pacientes con mieloma múltiple.⁷⁻¹⁰

Manifestaciones clínicas

Una proporción significativa de pacientes con concentración elevada de creatinina no tienen diagnóstico previo de mieloma múltiple, y éste será revelado como parte de la evaluación de la enfermedad renal. La proteinuria es una manifestación común de afección renal en mieloma múltiple, que se observa en más de 80% de los casos, de los que 15-20% la manifiestan en rangos nefróticos excediendo 3.5 gramos en 24 horas. La tira reactiva urinaria habitual no detecta el exceso de proteínas a pesar del exceso en su excreción debido a su detección selectiva

de albúmina. El sedimento urinario, por lo general, no muestra hallazgos y ocasionalmente pueden observarse pocos cilindros granulosos. Otras anomalías bioquímicas incluidas en los hallazgos se relacionan con la disfunción tubular, incluyendo acidosis, hipercalcemia e hiponatremia, puede llegar a ocurrir síndrome de Fanconi adquirido, la disfunción tubular proximal es probablemente la manifestación renal de mieloma múltiple más sutil, particularmente difícil de detectar y presente en casos en que la afección se debe al subtipo Vk1 de cadenas ligeras, llamada en estos casos nefropatía por inclusión cristalina de cadenas ligeras.¹² Esta condición es particularmente poco frecuente (1% de los casos). Los estudios de imagen, a no ser que se trate de enfermedad renal crónica, no muestran alteraciones.^{1,13-16}

La enfermedad renal crónica secundaria a riñón de mieloma confiere peor pronóstico con menor supervivencia comparada con otras causas.

Diagnóstico

A pesar de su progresión rápida, con incremento rápido en la concentración de creatinina sérica de uno a tres meses, el diagnóstico debe sospecharse en todos los pacientes mayores de 40 años con incremento en la concentración de creatinina en un lapso menor a seis meses a pesar de un sedimento urinario normal.

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia renal; sin embargo, un diagnóstico presuntivo puede establecerse en presencia de cadenas ligeras séricas libres con valores mayores a 1500 mg/L y excreción urinaria baja de albúmina.

Se sugiere que en todo paciente con insuficiencia renal de menos de seis meses de evolución sin causa aparente se realicen los siguientes estudios (**Cuadro 9**):¹²

Cuadro 9. Abordaje

Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas
Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina
Electroforesis e inmunofijación sérica
Cadenas ligeras libres séricas

Cadenas ligeras libres

Cuantifica la concentración de cadenas ligeras circulantes kappa y lambda. La relación kappa/lambda normal sérica es de 0.26-1.25. Una concentración elevada de cadenas ligeras libres en asociación con una relación anormal de cadenas ligeras indica un proceso proliferativo plasmático monoclonal, la cuantificación sérica es más sensible que la urinaria.¹⁷

En 2014 el grupo de trabajo internacional de mieloma actualizó los criterios para el diagnóstico, en los que se implementó la relación de cadenas ligeras libres ≥ 100 como criterio de malignidad (relación cadena involucrada-cadena no involucrada).¹⁸

La interpretación de la cuantificación sérica de cadenas ligeras libres debe tomar en cuenta la tasa de filtrado glomerular porque su filtración disminuye directamente con ésta.^{17,19}

Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas y electroforesis

Proveen un estimado de la excreción de proteína y una relación de la proteína urinaria (albúmina/cadenas ligeras); sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad, no diferencia de otros procesos como amiloidosis o enfermedad por cadenas ligeras.¹⁹

Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas

La electroforesis es un método que permite detectar y clasificar las proteínas globulares

mediante la aplicación de un campo eléctrico que separa las globulinas en alfa, alfa2, beta y gammaglobulinas de acuerdo con su carga eléctrica. El resultado se muestra en una gráfica, por lo que una onda elevada con base angosta (“pico monoclonal”) en el área correspondiente a las gammaglobulinas sugiere la existencia de inmunoglobulinas monoclonales en exceso.

Imunofijación

Es un método complementario a la electroforesis que utiliza antisueros dirigidos contra un tipo específico de cadena ligera o pesada, lo que permite identificar el subtipo de proteína monoclonal.

Biopsia renal

El diagnóstico de riñón de mieloma se basa en la demostración de cilindros formados por cadenas ligeras de inmunoglobulina en la porción distal de la nefrona, el tipo de cadena ligera del cilindro es el mismo que el encontrado en suero y orina. Mediante la técnica de inmunofluorescencia se pueden observar patrones de marcaje según el tipo de cadena ligera que predomine (**Figura 1**). En la composición de los cilindros, además de cadenas ligeras, pueden encontrarse inmunoglobulinas y restos.²⁰

Las alteraciones histopatológicas más importantes del riñón de mieloma ocurren a nivel tubular y en el intersticio. Los cilindros varían en tamaño y tienen un aspecto rígido y quebradizo, con la tinción de hematoxilina y eosina se observan intensamente eosinofílicos (**Figura 2**) y frecuentemente están rodeados por macrófagos y células gigantes.^{20,21}

El epitelio tubular, por lo general, se encuentra atrófico, existan o no cilindros, en ocasiones se evidencia regeneración epitelial, lo que sugiere

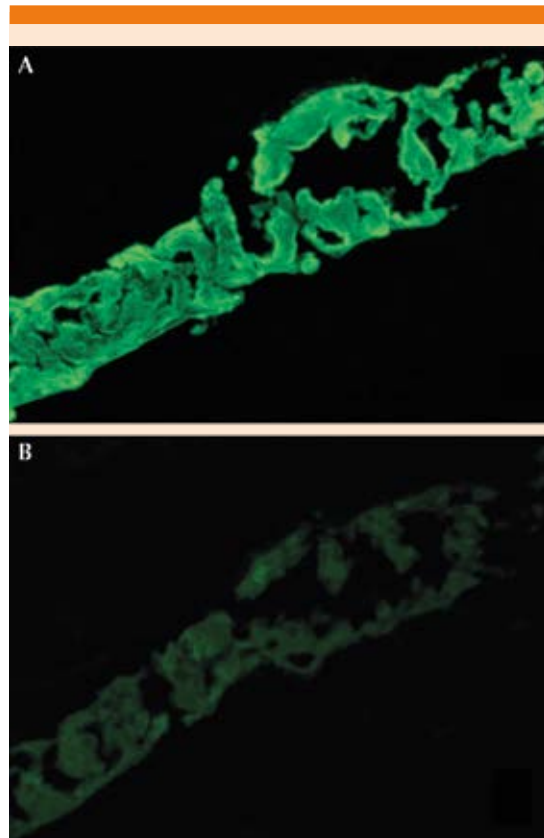


Figura 1. Técnica de inmunofluorescencia en la que se observa fuerte positividad (+++) para cadenas κ (A) y leve (+/-) para cadenas λ (B).

reversibilidad de la lesión tubular en caso de no existir atrofia. Las células epiteliales tubulares pueden contener cristales romboidales o en forma de aguja, en estos casos el proceso se asocia con la aparición de síndrome de Fanconi.

En el intersticio puede observarse inflamación y fibrosis, que ocurren como resultado de la expansión de los cilindros hasta generarse la ruptura del túbulo, condicionando nefritis intersticial. La extensión de los cilindros se relaciona directamente con el grado de daño túbulo-intersticial y la gravedad de la alteración en la función renal.

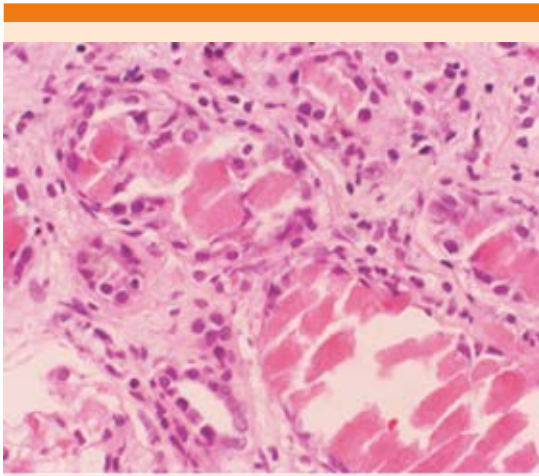


Figura 2. Nefropatía por cilindros, tinción de hematoxilina y eosina. Cilindros eosinofílicos que se observan “quebradizos”. Los túbulos se observan atróficos con aplanamiento epitelial, intersticio fibrótico con infiltrado linfocitario.

En algunos cilindros puede observarse amiloide, así como en el intersticio y los vasos sanguíneos, pero no parece estar relacionado con el daño renal.

No suele haber infiltración renal por células plasmáticas. Los glomérulos no están afectados o existen cambios inespecíficos, como hiper celularidad mesangial, engrosamiento de membranas basales o ambos.²¹

Tratamiento

La base del tratamiento del riñón de mieloma es la nefroprotección mediante hidratación del paciente, procurando volúmenes urinarios mayores a 3 L/día, además de evitar nefrotóxicos, como inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como antiinflamatorios no esteroides, aminoglucósidos y medio de contraste; los diuréticos de asa disminuyen la solubilidad de la proteína de Tamm-Horsfall al incrementar el sodio intraluminal, por lo que también deben evitarse. La hipercalcemia

debe corregirse con el fin prevenir la aparición de diabetes insípida nefrogénica secundaria a vasoconstricción y depleción de volumen, para lo cual los bisfosfonatos son especialmente efectivos; sin embargo, debe mantenerse vigilancia estrecha por la posibilidad de toxicidad renal.

El tratamiento temprano del mieloma, así como la reducción de la concentración sérica de cadenas ligeras se ha asociado con mayor tasa de recuperación renal para lo que los agentes quimioterapéuticos talidomida y bortezomib han mostrado ser efectivos.^{22,23}

En los pacientes que inician con riñón de mieloma el inhibidor de proteosoma 26S bortezomib se ha convertido en el fármaco de elección, porque además de reducir las cadenas ligeras circulantes, inhibe vías dependientes del NF- κ B (factor nuclear κ B), reduciendo la liberación de citocinas e induciendo factores antiapoptóticos específicos de las células tubulares.²²

CONCLUSIÓN

La enfermedad renal puede ser la primera manifestación clínica de mieloma múltiple, por lo que en los pacientes con enfermedad renal sin causa establecida, es necesario buscar elevación de gammaglobulinas en sangre y orina, incluidas cadenas ligeras; debe recordarse que la relación entre ellas igual o superior a 100 se considera criterio diagnóstico de malignidad.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21.
2. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
3. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:43.
4. Haynes RJ, Read S, Collins GP, et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and



- multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:419.
5. Palumbo A, Anderson K. Medical progress multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
 6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3.
 7. Stompór T, Zavlocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(9):443-8.
 8. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89:630.
 9. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997;99:732.
 10. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990;85:570.
 11. Vasnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chain activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1165-73.
 12. Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, et al. Light chain proximal tubulopathy. *Kidney Int* 2009;76:792-7.
 13. Leung N, Behrens J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:297.
 14. Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465.
 15. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482.
 16. Korbet SM, Shwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:25-33-45.
 17. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8706.
 18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-548.
 19. Abadie JM, van Hove KH, Wells JM. Are renal reference intervals required when screening for plasma cell disorders with serum free light chains and serum protein electrophoresis? *Am J Clin Pathol* 2009;131:166.
 20. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-2545.
 21. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:875-9.
 22. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A. Paraprotein-related kidney disease: Evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 CJN-01640216.
 23. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485-1493.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Miocarditis aguda por citomegalovirus

Estrada-Martínez LE¹, Reyes-Reyes N², Chapuli-Azcatl FJ³

Resumen

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del tejido miocárdico, la poca incidencia y la variabilidad del cuadro clínico hacen que el diagnóstico sea de exclusión. La causa es principalmente viral, aunque en los últimos años ha habido una transición en el virus causante. El tratamiento es controvertido y el pronóstico en los pacientes con miocardiopatía dilatada es ominoso. Comunicamos el caso clínico de una paciente que cursó con miocarditis secundaria a citomegalovirus en el servicio de Cardiología del Hospital Regional Puebla. Se realiza una revisión bibliográfica del tema para ayudar a establecer la causa, el tratamiento y posteriormente el pronóstico al alta hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: miocarditis, citomegalovirus, miocardiopatía dilatada.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):690-695.

Myocarditis due to cytomegalovirus.

Estrada-Martínez LE¹, Reyes-Reyes N², Chapuli-Azcatl FJ³

Abstract

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, due to the low incidence and the variability of the clinical course, the diagnosis is an exclusion one. The etiology is mainly viral, although a shift of the specific agent in recent years has taken place. Treatment is controversial and the prognosis related to dilated myocardiopathy is generally bad. We present the clinical case of a patient with myocarditis due to cytomegalovirus in the cardiology department of our Hospital. We conducted a bibliographic review of the topic to help to determine the etiology, the treatment and to be able to establish a prognosis at the discharge.

KEYWORDS: myocarditis; cytomegalovirus; dilated myocardiopathy

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Cardiología.

³ Médico de pregrado.

Hospital Regional ISSSTE, Puebla.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Luis Enrique Estrada Martínez
luise.estrada@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Estrada-Martínez LE, Reyes-Reyes N, Chapuli-Azcatl FJ. Miocarditis aguda por citomegalovirus. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):690-695.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1155>



CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años de edad, que ingresó al servicio de urgencias por dolor precordial intenso, disnea en reposo y diaforesis. Al interrogatorio negó antecedentes patológicos de importancia, salvo cuadro gastrointestinal caracterizado por náusea, vómito, evacuaciones diarreas, astenia, adinamia e intolerancia a la vía oral de 72 horas de evolución. A la exploración física se encontró a la paciente con habitus endomórfico, sin facies características, con dolor abdominal a la palpación profunda en meso e hipogastrio sin datos de irritación peritoneal. A la exploración cardiopulmonar no se encontraron anomalías. En el abordaje inicial se encontró elevación enzimática cardiospecífica (CK-MB y troponina I), así como trastornos del segmento ST y de la onda T, de predominio en la cara inferolateral (**Figura 1A**). El ecocardiograma mostró FEVI de 49% e hipocinesia posteroinferior. Se solicitó valoración por el servicio de Cardiología donde se descartó cardiopatía isquémica y se decidió considerar sospecha de miocardiopatía por enterovirus. Se inició solamente tratamiento de soporte con furosemida y enalapril cada 12 horas. En el abordaje inicial complementario se le realizó Holter, que documentó bradicardia con PR corto y trastornos de la repolarización caracterizados por onda T negativa simétrica. El gammagrama de perfusión miocárdica evidenció ausencia de datos de isquemia; sin embargo, documentó miocardiopatía dilatada con FEVI de 54% (**Figura 2**). En ecocardiograma de control evidenció hipocinesia generalizada con FEVI de 54%. La paciente tenía IgG para citomegalovirus por lo menos más de 1000 veces el límite normal superior (normal: < 0.5 U/mL, paciente con > 500 U/mL) así como IgM mayor del límite normal superior (normal < 0.7 U/mL). Se le realizaron otros estudios para establecer diagnóstico de enfermedad reumatológica e infecciosa, pero los resultados fueron negativos dentro de la curva enzimática, a pesar de la elevación inicial, con tendencia a la mejoría y negativización a

las tres semanas. El cateterismo cardiaco no evidenció anomalía coronaria. En múltiples ecocardiogramas de control se evidenció incremento del diámetro ventricular izquierdo con discreta disminución de la FEVI, que fue normalizándose hasta el alta y fue de 63%, sin zonas de hipocontractibilidad, así como volúmenes ventriculares normales. Se le tomó nuevo perfil TORCH a las cuatro semanas con disminución de los títulos de IgG para citomegalovirus a 100 U/mL. Debido a las concentraciones de IgG para citomegalovirus, así como el momento de inicio de los síntomas y el momento en el que se le tomaron las muestras se estableció el diagnóstico de miocarditis por citomegalovirus. Se prescribió tratamiento únicamente de soporte contra insuficiencia cardíaca, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diurético de asa para alivio de los síntomas, sin administrar esteroide, inmunosupresores u otro fármaco similar. La evolución de la paciente fue favorable con el tratamiento expectante. A pesar de manifestar datos de miocardiopatía dilatada y disminución de la FEVI, la paciente tuvo mejoría, sin datos de insuficiencia cardíaca y con FEVI normal al alta hospitalaria, así como diámetros ventriculares normales. Se dejó IECA a dosis bajas y posteriormente, en el seguimiento por parte de la consulta externa, se retiró el mismo a los seis meses (**Figura 1B**).

DISCUSIÓN

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio que puede ser desencadenada por factores infecciosos y no infecciosos.¹ La causa ha cambiado a medida que se han desarrollado nuevas técnicas de detección, pasando de enterovirus y adenovirus a herpes virus 6 y parvovirus B19 en los últimos años.¹⁻¹⁰ Otras causas atípicas incluyen: virus de hepatitis C, VIH y citomegalovirus (**Cuadro 1**).^{2,3,11} Existen estudios que sugieren un mecanismo protector que está en función del género que pudiera conducir a tratamientos mejor dirigidos.^{5,11} Otros factores

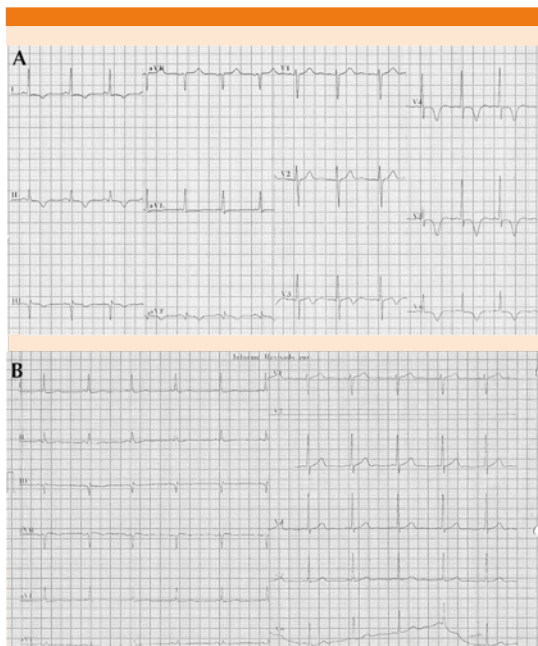


Figura 1. A. Electrocardiograma de ingreso con inversión de ondas T en derivaciones izquierdas, más evidentes en V3-V6 y en DII, DIII y aVF. B. Electrocardiograma de control normal tomado en la consulta externa seis meses después del egreso hospitalario.

de riesgo adicionales son la localización geográfica, exposición a enfermedades infecciosas como enfermedad de Chagas o Lyme, trastornos reumatológicos y administración de fármacos.¹ La miocardiopatía dilatada es potencialmente la complicación más común y se ha demostrado que la carga viral se relaciona de manera directa con la presencia de ésta.² Se estima que de 9 a 12% de los pacientes jóvenes con muerte súbita padecen miocarditis,^{1,2} incluso 50% se queda sin diagnóstico.⁷

Aunque la fisiopatología de la miocarditis no está completamente entendida, la internalización del virus es fundamental para producir necrosis, con la consecuente liberación de antígenos intracelulares que activan el sistema inmunológico y provocan la activación de la inmunidad celular,

principalmente por linfocitos NK y T.¹¹ Durante esta fase hay mimetización molecular cardiomiocito/antígeno, por lo que tras la activación de diferentes citocinas se crean anticuerpos para el virus y para las células cardiacas, lo que agrava el daño y disminuye la capacidad contráctil del tejido cardíaco. Esta mimetización antigénica podría resultar en la producción crónica de autoanticuerpos y servir de fuente para antígenos endógenos tras el aclaramiento viral, con lo que se perpetúa el daño.¹¹

La manifestación clínica es variable desde cuadros asintomáticos hasta el choque cardiogénico y muerte,^{2,9} con lo que el diagnóstico de la miocarditis únicamente por los datos clínicos es difícil de establecer. El síntoma más común es disnea hasta en 72%, seguido de dolor torácico y arritmia.¹¹ En algunos casos puede cursar con síntomas sistémicos inespecíficos (fiebre, mialgias y palpitaciones), o con pródromos de síntomas respiratorios o gastrointestinales, inmediatamente seguidos de afectación hemodinámica hasta en 80%.^{2,11} Los marcadores cardiacos tienen escasa sensibilidad y alta especificidad según diversos autores, en algunos casos la troponina T tiene un valor predictivo positivo de, incluso, 93%.² Ni los síntomas ni la manifestación clínica de miocarditis han podido relacionarse con los hallazgos histopatológicos. Algunos cuadros se enmascaran como síndrome coronario agudo^{2,4} y estos pacientes generalmente cursan con recuperación *ad integrum* sin secuelas, lo que sugiere un daño agudo focal.⁹ Incluso en 54%² de ellos los cambios electrocardiográficos pueden ser indiferenciables de la cardiomiopatía isquémica. A la auscultación puede encontrarse taquicardia, desplazamiento de la punta, S3 o S4, así como datos congestivos.⁹

El diagnóstico de miocarditis se basa en historia clínica, estudios complementarios y, en algunos casos, en la información proporcionada por biopsia endomiocárdica.⁴ El valor diagnóstico

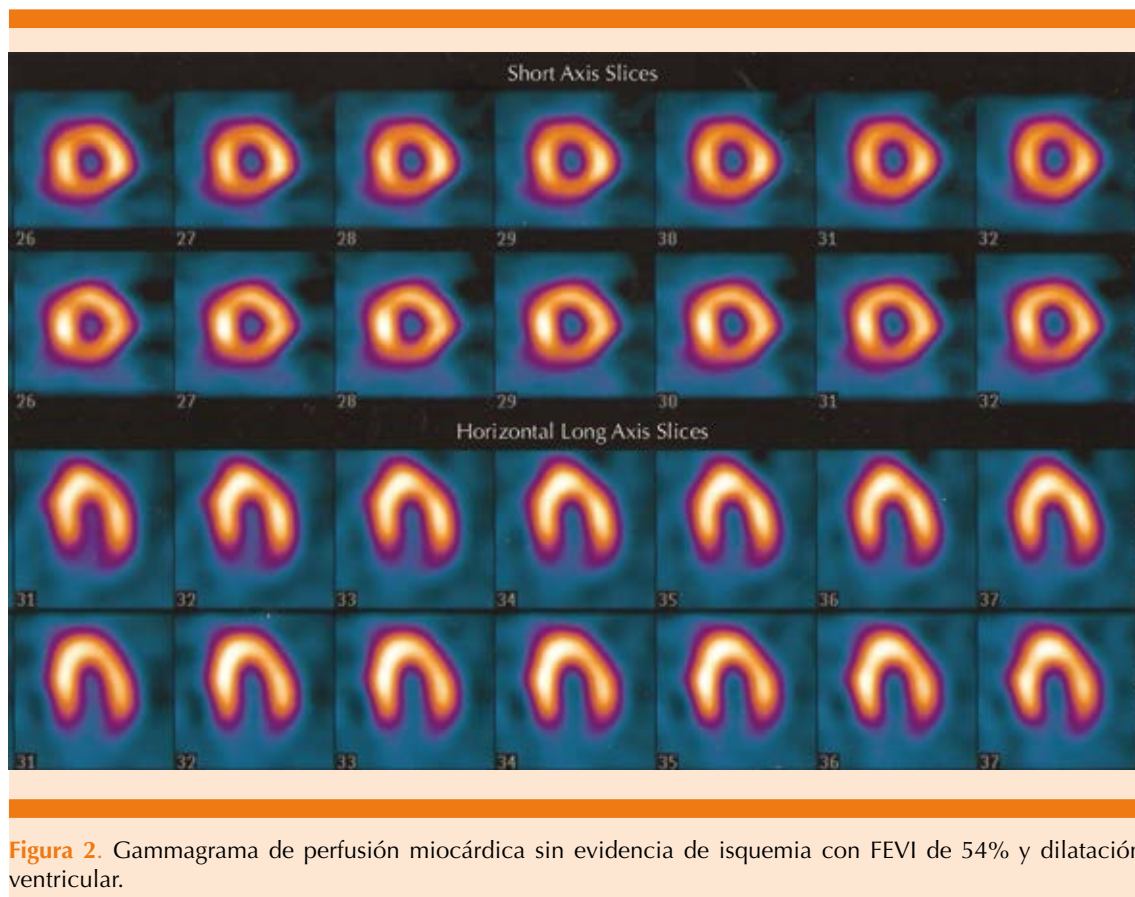


Figura 2. Gammagrama de perfusión miocárdica sin evidencia de isquemia con FEVI de 54% y dilatación ventricular.

de la serología para encontrar al agente causal es limitado, porque la mayor parte de los virus tiene prevalencia alta en la población general. Sin embargo, las guías actuales mencionan que la infección viral se confirma cuando en una muestra sérica se encuentran títulos por lo menos cuatro veces más altos correspondientes a la fase aguda, comparado con una muestra obtenida en fase de remisión por lo menos dos semanas después.¹⁰

El electrocardiograma tiene poca sensibilidad y los hallazgos pueden variar desde trastornos inespecíficos de la repolarización hasta cambios en el ST, que pueden simular infarto agudo de miocardio. La presencia de ondas Q patológicas o diferentes grados de bloqueo auriculo-ventricular⁹

se han asociado con morbilidad y mortalidad altas, así como QTc prolongado o eje del QRS anormal, asociados con latidos ectópicos ventriculares. Si bien no hay cambios específicos en la ecocardiografía, incluso en 64% el hallazgo clásico de los pacientes será hipocinesia global con o sin derrame pericárdico;² en los pacientes en los que se documenta insuficiencia de ventrículo derecho, ésta se considerará predictor de muerte.⁹ Múltiples estudios demuestran que los pacientes con miocarditis fulminante tienen mejor pronóstico que los que cursan con miocarditis aguda no fulminante.⁹ Con la cardiiorresonancia podemos detectar daño miocárdico y edema, sobre todo en T1.⁸ El realce tardío con gadolinio es superior a otras técnicas contrastadas para demostrar el patrón típico de la enfermedad.

Cuadro 1. Clasificación de las causas infecciosas de miocarditis

Bacteriana	<i>Chlamydia, Corynebacterium diphtheria, Legionella, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Staphylococcus, Streptococcus A, Streptococcus pneumoniae</i>
Fúngica	<i>Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus</i>
Helmíntica	<i>Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis</i>
Protozoarios	<i>Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi</i>
Viral	Adenovirus, ecovirus, enterovirus (coxsackievirus), herpes virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus 6), virus de hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, influenza A virus, parvovirus B19
Rickettsias	<i>Coxiella burnetti, Rickettsia typhi</i>
Espiroquetas	<i>Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum</i>

El patrón de referencia sigue siendo la biopsia endomiocárdica; sin embargo, la técnica y los criterios diagnósticos de Dallas se han cuestionado en su rentabilidad y práctica clínica diaria (sólo en 10 a 20% de los casos se proporciona información diagnóstica confiable), por lo que su indicación se reserva para casos seleccionados (**Cuadro 2**),^{2,9} además de que se ha demostrado la existencia del virus dentro del miocardio en pacientes que no reunían los criterios de Dallas en la muestra.⁷

El tratamiento de miocarditis se centra en la fisiopatología causal porque el tratamiento específico sólo se ha visto útil en ciertos casos con mal pronóstico.¹ No se han encontrado diferencias en la mortalidad con el uso de distintas pautas de inmunosupresión,² aunque se ha visto que la inmuoabsorción puede tener un papel fundamental en el curso clínico al disminuir la inflamación miocárdica.^{1,2} No se recomienda la administración rutinaria de antivirales en pacientes con miocarditis viral,^{7,9} salvo cuando se demuestre la existencia del virus en el miocardio.⁷ El tratamiento es de soporte de la insuficiencia cardíaca, éste se inicia según las últimas guías.¹² Debe prescribirse un régimen estándar de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)/antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y diuréticos. Los IECAs/ARA II atenúan el remodelado cardíaco, se ha demostrado que captopril y losartán reducen la inflamación y fibrosis en la miocarditis viral. Los

diuréticos se prescriben para la sobrecarga de volumen; sin embargo, deben evitarse en pacientes con disfunción ventricular asintomáticos.⁸ Los beta-bloqueadores no se prescriben en la fase aguda de la insuficiencia cardíaca; además, en pacientes con coxsackievirus B3 el metoprolol incrementa de manera significativa la inflamación y la necrosis.⁸ La anticoagulación se reserva para los pacientes que cursan con fibrilación auricular o trombo intracavitario.⁸

El pronóstico es variable, en general, los pacientes con FEVI conservada tienen mayor probabilidad de recuperación sin secuelas.² La mortalidad de los pacientes con miocarditis viral es de alrededor de 50% en la mayoría de los casos; la supervivencia a cinco años en pacientes con otras miocarditis es menor a 20%.^{2,10}

CONCLUSIÓN

La paciente cursó con datos de miocarditis aguda, con deterioro de la función ventricular y posterior recuperación *ad integrum*. Según el algoritmo diagnóstico, no estaba indicada la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico definitivo de miocarditis porque el cuadro clínico, las pruebas serológicas y los hallazgos en los estudios de imagen bastaron para establecer el diagnóstico. La miocarditis por citomegalovirus es una enfermedad extremadamente poco frecuente en todo el mundo, en la actualidad hay pocos casos re-

**Cuadro 2.** Indicaciones de biopsia endomiocárdica

Sin estabilidad hemodinámica	
Choque cardiogénico	
Con estabilidad hemodinámica	
FEVI \geq 45%	Sospecha de miocarditis Biomarcadores, imagen por resonancia magnética (o ambos) + control con biomarcadores, electrocardiograma, ecocardiograma e imagen por resonancia magnética sin recuperación a pesar del tratamiento durante dos a tres meses o empeoramiento
FEVI \leq 45%	Control con biomarcadores, electrocardiograma, ecocardiograma e imagen por resonancia magnética sin recuperación a pesar del tratamiento durante dos a tres meses o empeoramiento

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

portados, por lo que en su tratamiento adecuado hay poco consenso y poca evidencia científica sólida. Aunque la morbilidad y mortalidad por miocarditis aguda son elevadas en comparación con la miocarditis fulminante, la paciente muestra evolución adecuada hasta la actualidad.

REFERENCIAS

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:779-92.
2. Magnani JW, Dec GW. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-890.
3. Roubille C, Brunel AS, Gahide G, Kovacsik HV, Quellec AL. Cytomegalovirus (CMV) and acute myocarditis in an immunocompetent patient. *Inter Med*. 2010;49:131-133.
4. Afonso L, Hari P, Pidloan V, Kondur A, et al. Acute myocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *Eur J Echocardiogr* 2010;11:E5.
5. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2013;38:7-46.
6. Antoniak S, Mackman N. Coagulation, protease activated receptors and viral myocarditis. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;7:203-211.
7. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis. *Circulation* 2006;113:593-595.
8. Dec GW. The natural history of acute dilated cardiomyopathy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014;125:76-87.
9. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1001-1009
10. Japanese Circulation Society Joint Working Groups. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011;75:734-743.
11. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl Med* 2009;360:1526-1538
12. Clyde CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;134:e282-e293.



Inmunosenescencia

Barrera-Salas M¹, Morales-Hernández AE², Hernández-Osorio JJ³, Hernández-Salcedo DR⁴, Valencia-López R⁵, Ramírez-Crescencio MA⁶

Resumen

La inmunosenescencia se refiere a los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento y que afectan la inmunidad innata y adaptativa. Estos cambios predisponen a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y a respuestas escasas tras la administración de vacunas.

PALABRAS CLAVE: inmunosenescencia, envejecimiento, células T.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):696-704.

Immunosenescence.

Barrera-Salas M¹, Morales-Hernández AE², Hernández-Osorio JJ³, Hernández-Salcedo DR⁴, Valencia-López R⁵, Ramírez-Crescencio MA⁶

Abstract

Immunosenescence refers to age-related changes in the immune system affecting both innate and adaptive immune response. These changes increase the susceptibility to infectious diseases, cancer and decreased vaccine efficacy.

KEYWORDS: immunosenescence; ageing; T cells

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Residente de tercer año de Medicina Interna.

⁴ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁵ Profesor adjunto del servicio de Medicina Interna.

⁶ Infectóloga.

Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 17 de enero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Daniel Hernández Salcedo
danh@att.net.mx

Este artículo debe citarse como

Barrera-Salas M, Morales-Hernández AE, Hernández-Osorio JJ, Hernández-Salcedo DR y col. Inmunosenescencia. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):696-704. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1204>

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 87 años de edad, originaria de Durango, residente en la Ciudad de México, viuda, con esquema de vacunación actualizado. Antecedentes crónico-degenerativos: hipertensión arterial sistémica de 20 años de diagnóstico en tratamiento con amlodipino, actualmente con medidas higiénico-dietéticas, cardiopatía aterosclerosa valvular degenerativa e hipertensiva de cinco años de diagnóstico en vigilancia por el servicio de Cardiología, neumoopatía crónica con alto riesgo de EPOC diagnosticada en 2011 sin tratamiento farmacológico habitual, neumonía adquirida en la comunidad apical derecha CURB 65-3, diagnosticada en noviembre de 2011, recibió tratamiento intrahospitalario en el servicio de Neumología, se le realizó broncoscopia diagnóstica y terapéutica; hospitalización por isquemia cerebral transitoria en septiembre de 2014, secundaria a enfermedad aterosclerótica carotídea, en tratamiento con ASA 100 mg VO cada 24 horas y atorvastatina 20 mg cada 24 horas.

La paciente acudió al servicio de Urgencias el 29 de octubre de 2014 por padecer adinamia, alza térmica no cuantificada, calosfríos de 48 horas de evolución. Exploración física: presión arterial 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca 90 lpm, frecuencia respiratoria 22 rpm, temperatura 38.2°C. Somnolencia, estertores subcrepitantes en hemitórax izquierdo en ambas fases de la respiración y submatidez ipsilateral. Los estudios de laboratorios al ingreso arrojaron lo siguiente: Hg 12.0 g/dL, HCTO 38%, VCM 91 fl, HCM 28.8 pg, plaquetas 299,000 μ L, leucocitos 14,900 μ L, neutrófilos 93%, bandas 3%, linfocitos 1%, urocultivo con *Escherichia coli*. Recibió tratamiento específico; sin embargo, durante su internamiento tuvo evolución tórpida con signos vitales de presión arterial 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca 98, frecuencia respiratoria 21, por lo que se ingresó a terapia intensiva con diagnóstico de

neumonía nosocomial SMART COP 6 (riesgo alto) y choque séptico (**Figura 1**).

La paciente tuvo respuesta favorable a tratamiento con fluidoterapia, soporte respiratorio no invasivo, apoyo vasopresor, meropenem y vancomicina, con egreso hospitalario el 1 de noviembre de 2014. Fue llevada a Urgencias una semana posterior a su egreso por dolor abdominal y evacuaciones disminuidas en consistencia, en número de 10 ocasiones en 24 horas y temperatura axilar de 38.4°C de 48 horas de evolución. Los estudios paraclínicos de ingreso evidenciaron: Hg 10.5 g/dL, HCTO 32.5%, VCM 88 fl, HCM 28 pg, plaquetas 558,000 μ L, leucocitos 14,600 μ L, neutrófilos 83%, bandas 3%, linfocitos 5%. Ingresó al servicio de Medicina Interna con reporte de toxinas A/B de *Clostridium difficile* en heces positivas, por lo que se diagnosticó colitis pseudomembranosa secundaria a antibióticos y se inició tratamiento con metronidazol IV/VO, con adecuada respuesta clínica, por lo que egresó el 10 de noviembre de 2014. Acudió a Urgencias el 24 de noviembre



Figura 1. Telerradiografía de tórax de la paciente con consolidación en la base izquierda.

de 2014 por adinamia, hiporexia, alza térmica y calosfríos, a la exploración física tenía candidiasis esofágica (*Candida score* de 91 puntos con riesgo intermedio de candidiasis invasiva), el ultrasonido abdominal reportó datos compatibles con coledocolitiasis e hidrocolecisto y recibió tratamiento con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica + colecistectomía laparoscópica; además, recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona y fluconazol IV. La paciente egresó por mejoría el 30 de noviembre de 2014 con estudios paraclínicos de control de Hg 14 g/dL, HCTO 44%, VCM 88 ft, HCM 26 pg, plaquetas 238,000 μ L, leucocitos 17,500 μ L, neutrófilos 71%, bandas 18%, linfocitos 3%. Reingresó a cargo del servicio de Cirugía general el 31 de diciembre de 2014 con diagnóstico de colangitis. En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se encontró estenosis de la vía biliar extrahepática y se colocó cánula de derivación, se prescribió tratamiento antibiótico con metronidazol y ciprofloxacino (**Figura 2**).

La paciente egresó por mejoría el 1 de enero de 2015. El 17 de marzo de 2015 fue llevada a Urgencias por deterioro del estado de alerta,



Figura 2. Radiografía de abdomen.

fiebre de 39°C, a la exploración física se encontró presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca 105 lpm, frecuencia respiratoria 26 rpm, temperatura 38.7°C; con somnolencia profunda, acortamiento de tiempo espiratorio, estertores crepitantes en hemitórax izquierdo, paraclínicos con Hg 11 g/dL, HCTO 34%, VCM 85 ft, HCM 26 pg, plaquetas 176,000 μ L, leucocitos 1,500 μ L, neutrófilos 72%, bandas 0%, linfocitos 25%, urocultivo con reporte de *E. coli* BLEE. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de neumonía nosocomial SMART COP 6 (alto riesgo); se dio tratamiento con apoyo vasopresor, oseltamivir, meropenem y fluconazol.

Se solicitó interconsulta al servicio de Infectología para protocolo diagnóstico ante sospecha de inmunodeficiencia subyacente. Se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y se inició tratamiento con inmunoglobulina humana a 10% IV aplicada cada 3 semanas con evolución inicial tórpida por reingresos hospitalarios en los meses de mayo, junio y septiembre de 2015 por neumonía (**Cuadros 1 y 2**). La paciente tiene seguimiento en consulta externa de Infectología y Geriátrica desde septiembre de 2015 a la fecha, sin padecer procesos infecciosos ni hospitalizaciones.

DISCUSIÓN

El sistema inmunitario es afectado por el proceso de envejecimiento y sufre cambios significativos vinculados con la edad, denominados inmunosenescencia.¹

El envejecimiento se asocia con numerosas y variadas alteraciones fisiológicas. Quizá la alteración más importante sea el deterioro de la respuesta inmunológica (inmunosenescencia), que parece ser el responsable del incremento de la morbilidad y mortalidad y, posiblemente, de procesos autoinmunitarios y cancerígenos.



Cuadro 1. Determinación de inmunoglobulinas séricas de la paciente

Inmunoglobulina	Concentración	Valor de referencia
Inmunoglobulina A	53 mg/dL	85-581 mg/dL
Inmunoglobulina E	110 UI/mL	0-100 UI/mL
Inmunoglobulina G	383 mg/dL	700-1600 mg/dL
Inmunoglobulina M	50 mg/dL	65-266 mg/dL

Cuadro 2. Concentración de IgG de la paciente

Subclases de IgG	Concentración	Valores de referencia
IgG 1 (mg/dL)	186	382-929
IgG 2 (mg/dL)	167	241-700
IgG 3 (mg/dL)	40	22-178
IgG 4 (mg/dL)	8.7	4-86
IgG 5 (mg/dL)	378	694-1618

Aspectos inmunológicos del envejecimiento

Investigaciones indican que la inmunosenescencia no se acompaña del deterioro inevitable y progresivo de la función inmunitaria, más bien, es el resultado de una remodelación, en la que se reducen algunas funciones, mientras que otras permanecen sin cambios o incluso se incrementan. Los cambios del sistema inmunológico relacionados con la edad están directa o indirectamente implicados en la susceptibilidad conocida de las personas mayores a las enfermedades infecciosas, la autoinmunidad y cáncer y la menor respuesta a la vacunación. Lo mismo es cierto para la patogénesis de las enfermedades más relevantes relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, diabetes y osteoporosis. De hecho, todas estas enfermedades comparten un importante componente inmunológico implicado en su patogénesis.²

Se ha observado que con el envejecimiento disminuye la capacidad de autorrenovación de

las células madre hematopoyéticas en la médula ósea y ocurre la involución crónica del timo, esto es uno de los principales factores contribuyentes a la pérdida de las funciones inmunitarias en el proceso de envejecer. La involución del timo se acompaña de la disminución de la producción de células T y contribuye a la restricción de su repertorio en el anciano. Aunque hasta el momento se postula que la involución tímica ocurre durante el inicio de la pubertad, se incrementan los datos que sugieren que esta alteración se da mucho más temprano en la vida,¹ y que ocurre disminución constante desde los 55 a 80 años de edad con posterior disminución significativa en la décima década de la vida.³

Los estudios de los mecanismos celulares del envejecimiento sugieren que participan la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS), la disminución asociada con la edad de la autofagia, que reduce la liquidación de las mitocondrias dañadas y proteínas celulares, un estado inflamatorio NF-kappa B dependiente en el hipotálamo que conduce a disminución inmuno-neuroendocrina y la desregulación del metabolismo de glucosa, que pueden ser la base de muchos aspectos de la senescencia y enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Los estudios de la restricción calórica en muchas especies han demostrado prolongar la vida.⁴

Cambios en la inmunidad innata

El sistema inmunológico está compuesto por la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata está compuesta por neutrófilos, monocitos/macrófagos y células dendríticas.⁵

Los neutrófilos son las primeras células en llegar al lugar de la agresión. Su vida útil es bastante corta, si no se estimulan mueren por apoptosis, pero su vida útil se puede incrementar por estímulos proinflamatorios, como polisacáridos liposomales (LPS). Se informó que el número de

neutrófilos es relativamente alto en los ancianos, aunque dentro de parámetros normales.⁶

Los macrófagos tienen menor capacidad de secretar factor de necrosis tumoral (TNF), una citocina inflamatoria clave. El factor de necrosis tumoral derivado de los macrófagos y la interleucina (IL) 1 son esenciales para la secreción de otras interleucinas por la médula ósea, como la IL-6, la IL-11 y los factores estimulantes de colonias de monocitos y granulocitos.⁷

El envejecimiento también amortigua la secreción de IL-7 por las células del estroma de la médula ósea. La IL-7 es una citocina de supervivencia esencial para el desarrollo de linfocitos. Además, el sistema inmunológico innato detecta patógenos usando receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR, que reconocen patrones moleculares específicos presentes en la superficie de patógenos. Los TLR se expresan en una variedad de células, incluidos los macrófagos. La interacción entre los TLR y un patógeno estimula la secreción de una amplia gama de péptidos antibacterianos que destruyen el patógeno y desencadenan una respuesta inflamatoria a través de la secreción de citocinas y quimiocinas.⁷

Se han demostrado los efectos del envejecimiento en la expresión y la función de TLR en adultos mayores. Los cambios asociados con la edad en los monocitos incluyen la expresión superficial de TLR1, reducción de la función TLR 1/2, reducción de las respuestas estimuladoras asociadas con la reducción de la eficiencia de la vacunación y la elevación de TLR5 que pueden contribuir al *inflammaging*.⁴

Cambios en la inmunidad adaptativa

Los cambios críticos, característicos de la inmunosenescencia, ocurren en las poblaciones de células T. Los tres cambios más importantes

que se han observado son: disminución en el número de células T CD8+ nativas (vírgenes), el incremento en el número de células T CD8 de memoria, que resulta en aumento de la producción de citocinas y la acumulación de células efectoras disfuncionales activadas con un repertorio limitado.¹

El efecto de la reducción de linfocitos T vírgenes en sangre periférica puede ocasionar una respuesta limitada hacia nuevos antígenos, en particular a gérmenes, vacunas y cáncer. Se reportan trastornos en la producción de citocinas (aumento de IL-3, IL-4 e IL-5 y disminución de IL-2), lo que provoca menor proliferación celular y mayor resistencia a la apoptosis.¹

Existe reducción de LT CD4+ (LT4) productores de IL-2, escasa expresión del receptor de IL-2 (CD25), así como menor densidad de células CD25. La IL-2 juega un papel decisivo porque es la citocina responsable de mantener la expansión y supervivencia de las células efectoras (las que secretan altas concentraciones de citocinas al ser estimuladas).⁸ La exposición crónica al TNF alfa puede causar la pérdida de la expresión de CD28 en las células T CD8 vírgenes y de memoria central. En estas condiciones, las células T efectoras son resistentes a la apoptosis, no así las vírgenes ni las de memoria central.⁹

En el sistema inmunológico humoral no disminuye el número de células B, sino su capacidad de proliferación. Se ha observado, especialmente después de la vacunación, la disminución de títulos de anticuerpos específicos, provocando una respuesta más débil y breve. Asimismo, existe un deterioro de la calidad de los anticuerpos, especialmente IgG de alta afinidad, que es sustituida por anticuerpos de baja afinidad (IgM) producidos por LB CD5+. Con la edad el aumento de autoanticuerpos puede deberse a anomalías intrínsecas en las células B, a la estimulación crónica para la producción de clones de células



B o a anormalidades específicas (el LB CD5+ se ha asociado con factores reumatoides y con procesos mieloproliferativos). La principal causa del declive funcional en la inmunidad humoral se debe a cambios en la actividad de LT4 como estimulantes de diferenciación y proliferación de LB. Paradójicamente, aunque hay mayor concentración de autoanticuerpos circulantes, 80% de la población anciana los presenta, la enfermedad autoinmunitaria de inicio en la vejez es más bien poco frecuente.¹⁰

Teoría del *inflammaging*

La inflamación es un estado asociado con mediadores proinflamatorios incrementados, que se desarrolla gradualmente a través de la estimulación antigénica continua en sujetos de edad avanzada. Una característica básica del *inflammaging* en ancianos enfermos es la concentración sérica elevada de citocinas, como IL-6, IL-15, IL-8 y TNF. Éstas no sólo participan en el sistema inmunológico, sino que también afectan otras áreas como músculo, hueso, hematopoyesis, función cardíaca y cognición. Por ejemplo, La IL-6 se sobreexpresa en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer y una producción de IL-6 se ha vinculado con las primeras etapas de la deposición amiloide y la formación de placa.¹¹

Inmunodeficiencia común variable

Trastorno de inmunodeficiencia primaria caracterizado por una alteración de la diferenciación de células B con producción defectuosa de inmunoglobulina. Es la forma más frecuente de deficiencia severa de anticuerpos que afecta a niños y a adultos. Se refiere a las manifestaciones clínicas heterogéneas de este trastorno, que incluyen infecciones recurrentes, enfermedad pulmonar crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad gastrointestinal y mayor susceptibilidad al linfoma (**Figura 3**). Es la resultante

de muchos defectos genéticos. En un pequeño subconjunto de pacientes, se han identificado defectos moleculares específicos, aunque en la mayoría de los casos éstos todavía se desconocen. La inmunodeficiencia común variable se define por lo siguiente: concentraciones séricas marcadamente reducidas de inmunoglobulina G (IgG), en combinación con concentraciones bajas de inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina M (IgM) o ambas, respuesta escasa o ausente a las inmunizaciones y ausencia de cualquier otro estado de inmunodeficiencia definido.¹²

Epidemiología

Se estima que la inmunodeficiencia común variable afecta a 1 por cada 25,000 individuos. Hay alguna evidencia de mayor prevalencia en el norte de Europa.¹³

Los pacientes con inmunodeficiencia común variable tienen mayor riesgo de padecer neoplasias hematológicas y sólidas (de mama, próstata, ovario, piel y colon). Las más frecuentes son el linfoma de Hodgkin y cáncer de estómago con 30 a 50 veces mayor riesgo en comparación con la población general (**Figura 4**).

La linfoproliferación maligna en pacientes con inmunodeficiencias primarias puede estar relacionada con la infección por virus de Epstein-Barr, defectos en la regulación inmunitaria o inestabilidad genética.^{14,15}

Además de las infecciones recurrentes, los pacientes con inmunodeficiencia común variable tienen evidencia de desregulación inmunitaria que conduce a autoinmunidad, una variedad de trastornos inflamatorios y enfermedad maligna.

En consecuencia, la inmunodeficiencia común variable puede causar trastornos en cada una de estas categorías. Los pacientes pueden su-

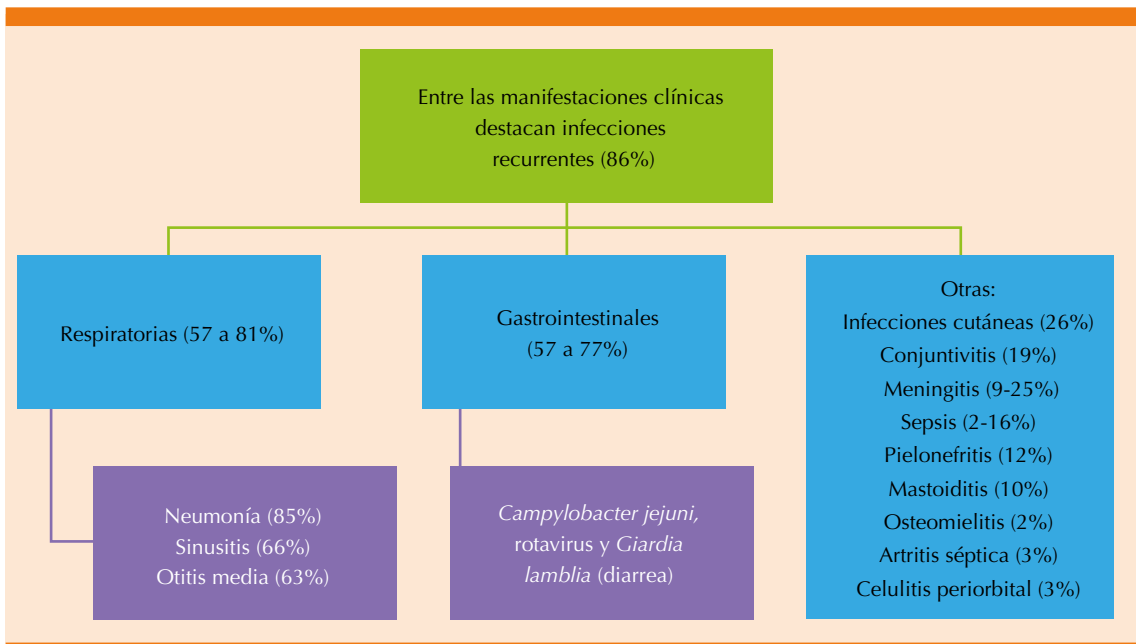


Figura 3. Manifestaciones clínicas típicas de inmunodeficiencia común variable.

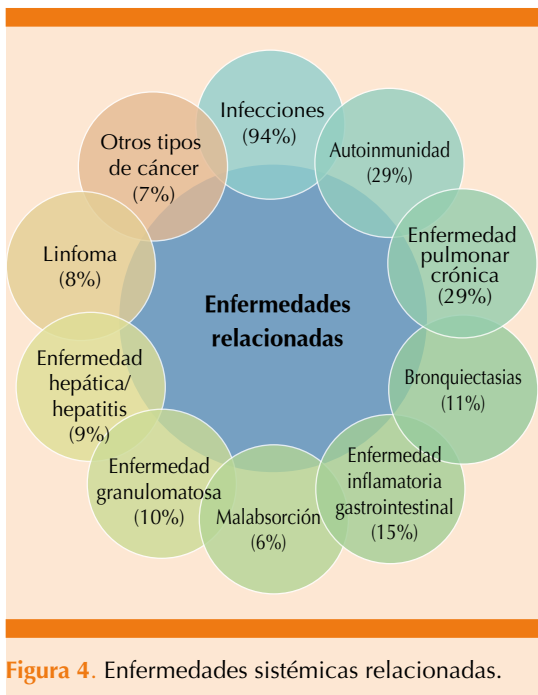


Figura 4. Enfermedades sistémicas relacionadas.

frir enfermedad pulmonar crónica, trastornos gastrointestinales y hepáticos, infiltraciones granulomatosas de varios órganos, hiperplasia linfoidea, esplenomegalia o malignidad (Figura 5).¹⁵

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) son:

- Paciente con disminución importante (de al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) en al menos uno de los isotipos mayores (IgM, IgG e IgA), y que cumpla los siguientes tres criterios:
 - Inicio de la inmunodeficiencia después de los dos años de edad.



Figura 5. Relación con enfermedades autoinmunitarias.

- Ausencia de isohemaglutininas y escasa respuesta a vacunas.
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

El tratamiento de elección es gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea a dosis de 300-600 mg/kg/dosis, cada tres a cuatro semanas.¹⁵

DISCUSIÓN

El adecuado funcionamiento del sistema inmunológico es primordial para nuestra supervivencia, porque a lo largo de nuestra vida estamos expuestos de manera persistente a una gran diversidad de microorganismos patógenos y sustancias extrañas con capacidad de invadir nuestro organismo y alterar de manera importante nuestra salud. Sin embargo, con el envejecimiento, un proceso natural y progresivo de la vida, muchos aspectos morfológicos y fisiológicos de nuestro organismo sufren modi-

ficaciones importantes como consecuencia del paso del tiempo sobre los seres vivos. Este proceso se acompaña de la pérdida progresiva del rendimiento de cada uno de nuestros órganos, aparatos y sistemas, de los que el inmunológico es uno de los que sufren mayor deterioro en su función con la edad. Esta alteración de la capacidad del sistema inmunológico para hacer frente a los diversos agentes extraños hace que los individuos de edad avanzada tengan mayor susceptibilidad a padecer diferentes enfermedades infecciosas, autoinmunitarias y neoplasias, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de esta población.

CONCLUSIONES

La inmunodeficiencia común variable es la forma más común de deficiencia severa de anticuerpos que afecta a niños y a adultos. El defecto inmunológico característico es la alteración de la diferenciación de células B con la producción defectuosa de inmunoglobulina. Se define por concentraciones séricas totales bajas de inmunoglobulina G (IgG), así como bajas concentraciones de inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina M (IgM) o ambas, respuesta escasa o ausente a la inmunización y ausencia de cualquier otro estado de inmunodeficiencia definido.

La edad de inicio es variable. La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre las edades de 20 y 40 años. El reconocimiento tardío es común.

Las infecciones bacterianas del aparato sinopulmonar, en particular la sinusitis y la neumonía, son comunes en los pacientes con inmunodeficiencia común variable. Las infecciones oportunistas e inusuales son infrecuentes, pero ocurren.

Además de las infecciones recurrentes, los pacientes con inmunodeficiencia común variable

tienen evidencia de desregulación inmunitaria que conduce a autoinmunidad, una variedad de trastornos inflamatorios y enfermedades malignas. Los pacientes pueden sufrir enfermedad pulmonar crónica, trastornos gastrointestinales y hepáticos, infiltraciones granulomatosas, hiperplasia linfoide, esplenomegalia o malignidad.

Las enfermedades pulmonares crónicas, especialmente las bronquiectasias, se observan en 30 a 50% de los pacientes y representan una importante causa de morbilidad y mortalidad.

La enfermedad gastrointestinal está presente en alrededor de 20% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, con una variedad de diferentes trastornos descritos. La diarrea crónica es el síntoma gastrointestinal más frecuente. También se informan infecciones crónicas por *Giardia*, citomegalovirus y criptosporidio.

El 25% de los pacientes llega a padecer enfermedades autoinmunitarias, particularmente anemia hemolítica, trombocitopenia y artritis reumatoide, y se estima que entre 8 y 20% tiene alguna forma de enfermedad granulomatosa.

Los pacientes tienen mayor riesgo de padecer neoplasias malignas y susceptibilidad particular a los linfomas no Hodgkin.

El diagnóstico requiere una historia clínica sugerente, una concentración sérica total reducida de IgG, más IgA o IgM baja y respuesta deficiente a vacunas basadas en proteínas y en polisacáridos.

Deben excluirse varias formas de hipogammaglobulinemia primaria y secundaria antes de establecer el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Romero Cabrera AJ, et al. Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Med Int Méx* 2013;29(6).
2. Bürkle, et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases. *Immun Ageing* 2007;4:4.
3. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol* 2010;161:497-503.
4. Qian F, Guo X, Wang X, et al. Reduced bioenergetics and toll-like receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes in aging. *Ageing (Albany NY)* 2014; 6:131-9.
5. Fülöp T, et al. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Inves Clin* 2016;68:84-91.
6. Juthani-Mehta M, Guo X, Shaw AC, et al. Innate immune responses in the neutrophils of community dwelling and nursing home elders. *J Aging Sci* 2014;2.
7. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing* 2010;7:7.
8. Ledesma-Heyer, Valdés-Escárcega, Ramos-Ostos. ¿Somos tan viejos como nuestros linfocitos? *Inmunosenescencia. Rev Invest Med Sur Mex* 2011;18(4): 168-173.
9. Saavedra H, García V. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter* 2014;30(4):332-345.
10. Herrero C, Celada A. Inmunosenescencia. *Inmunología* 2000;19(2-3):75-80.
11. Licastro F, Grimaldi LME, Bonafe M, et al. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol Aging* 2003;24:921-6.
12. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190.
13. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000;120:225.
14. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 2009;157(Suppl 1):3.
15. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:116.



Cáncer papilar en bocio multinodular gigante

Mendoza Romo-Ramírez MA¹, Mendoza Romo MA², Ramírez-Arriola MC³

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 71 años de edad con antecedente tabáquico, ingresada por padecer infecciones recurrentes. Tenía aumento de volumen del hemicuello izquierdo con nódulo de 4 cm de diámetro de 15 años de evolución hasta llegar a dimensiones de 20 x 15 cm. Se resecó de manera completa, excepto por su infiltración a la tráquea que quedó como remanente. El diagnóstico histopatológico fue: carcinoma papilar de tiroides infiltrante a la tráquea. En relación con este caso, se recomienda no dejar a libre evolución porque la incidencia del carcinoma papilar de tiroides asociado con bocio multinodular es similar a la encontrada en nódulos fríos solitarios, por lo que se recomienda actuar de manera temprana con cirugía.

PALABRAS CLAVE: bocio multinodular, cáncer papilar, adulto mayor.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):705-707.

Papillary cancer in giant multinodular bocio.

Mendoza Romo-Ramírez MA¹, Mendoza Romo MA², Ramírez-Arriola MC³

Abstract

This paper reports the case of a 71-year-old female with a history of tobacco addiction who presented with recurrent infections. She had an increase of volume of left neck with nodule of 4 cm of diameter of 15 years of evolution until arriving at dimensions of 20 x 15 cm. It was completely dry except for its infiltration into the trachea that remained as a remnant. The histopathological diagnosis was: papillary carcinoma of the thyroid infiltrating to trachea. Regarding this case, it is recommended not to leave free evolution, since the incidence of papillary thyroid carcinoma associated with multinodular goiter is similar to that found in solitary cold nodules, which is why it is recommended to act early with surgery.

KEYWORDS: multinodular goiter; papillary cancer; elderly

¹ Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Coordinador de Planeación y Enlace Institucional, Delegación IMSS, San Luis Potosí.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 2, IMSS, San Luis Potosí.

Recibido: 27 de febrero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Miguel Angel Mendoza Romo
miguelmerz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mendoza Romo-Ramírez MA, Mendoza Romo MA, Ramírez-Arriola MC. Cáncer papilar en bocio multinodular gigante. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):705-707. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1316>

ANTECEDENTES

El bocio multinodular implica la deficiencia de yodo y el defecto en la síntesis de tiroxina que aumenta la TSH; en el cáncer papilar se ven implicados el oncogén BRAF, protooncogenes RAS (N, H y K) oncogén recombinante PAX8/PPARγ.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años con antecedente de tabaquismo e infección de vías aéreas bajas de repetición. Hacía 15 años inició con aumento de volumen del hemicuello izquierdo con nódulo de 4 cm de diámetro, que continuó aumentando progresivamente hasta llegar a dimensiones de 20 x 15 cm (**Figura 1**).

Valoración mental: sin deterioro cognitivo, valoración del estado afectivo: prueba de Yesavage sin alteración; valoración funcional: independencia funcional en todas las funciones de la vida diaria; valoración social: vivía en casa de medio rural con su esposo e hijo, y se dedicaban al comercio.

La paciente inició su padecimiento con disfagia, disnea y tos leve acompañada de esputo hemoptoico de una semana de evolución; en términos clínicos y bioquímicos la paciente estaba eutiroidea.



Figura 1. Vista lateral y frontal del bocio multinodular gigante.

La radiografía mostró bocio intratorácico (**Figura 2A**) sin datos de condensación pulmonar; la broncoscopia evidenció una lesión excrescente traqueal y parálisis de la cuerda vocal izquierda. La tomografía axial computada mostró compresión extrínseca importante que ocluía 40% de la tráquea (**Figura 2B**), se decidió intervención quirúrgica para descompresión.

Se resecó de manera completa excepto por su infiltración a la tráquea que quedó como un remanente posoperatorio irresecable, como lo evidenció el gammagrama posoperatorio (**Figura 3A**), lo que alivió la compresión extrínseca y debido a la infiltración se dejó traqueotomía.

El diagnóstico histopatológico fue: carcinoma papilar de tiroides infiltrante a tráquea.



Figura 2. A. Bocio intratorácico. **B.** Oclusión traqueal por bocio.

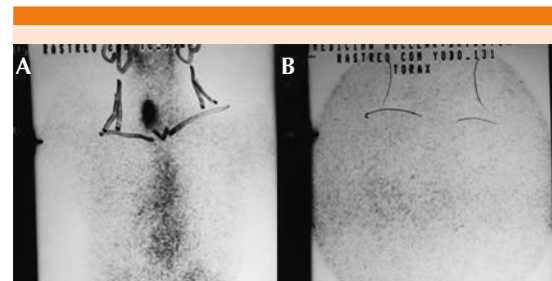


Figura 3. A. Restos de tejido tiroideo. **B.** Sin restos postablación con I¹³¹.



Se dejó elevar la hormona estimulante de la tiroides y luego se dieron 40 mCi de yodo radiactivo¹³¹ a dosis ablativa para restos de tejido tiroideo, posteriormente se prescribió tratamiento supresivo con 100 µg de levotiroxina, se retiró la traqueotomía y el segundo gammagrama se encontró sin evidencia de restos neoplásicos (**Figura 3B**).

DISCUSIÓN

La incidencia del carcinoma papilar de tiroides asociado con bocio multinodular es similar a la encontrada en nódulos fríos solitarios, que se consideran indicación quirúrgica por la sospecha de cáncer. En relación con este caso, en pacientes adultas mayores con bocio multinodular que inician la etapa posmenopáusica y que siga creciendo a pesar del tratamiento supresivo, con extensión intratorácica, o ambas situaciones,

recomendamos no dejar a libre evolución, sino actuar de manera temprana con cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015 American Thyroid Association DOI: 10.1089/thy.2015.0020
2. Lam S, Hung-Hin Lang B. A review of the pathogenesis and management of multinodular goiter. <http://dx.doi.org/10.5772/57547>
3. Elizondo-Cerdas A. Histopatología del cáncer de tiroides. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2014;610:253-258.
4. Aguilar-Quevedo K, Navarro J, Jorda'-Aragona C, Pastor-Martínez E y col. Bocio intratorácico. *Cir Esp* 2010;88(3):142-145.
5. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013, Article ID 965212, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Alberto Lifshitz

Yuval Noah Harari
Homo Deus. Breve historia del mañana
Debate. España 2016

El profesor de historia de la Universidad Hebrea de Jerusalén, Yuval Noah Harari, ha resultado un verdadero fenómeno literario. Su libro previo, que en una versión se llamó *Sapiens* (publicado en hebreo), mientras que la que llegó a México en español lleva el título de “De animales a humanos”, ha vendido miles de ejemplares en 10 ediciones en apenas 3 años. Y es que aborda temas fascinantes, con un estilo sencillo y ameno, pero profundo, pues se trata, sin duda, de un erudito reflexivo. En ese primer libro narra la historia del mundo que culmina en la religión más prevalente: el humanismo. Relata cómo ese animal (*homo sapiens*) fue tomando importancia con base no tanto en sus características biológicas, sino en su capacidad para crear entidades imaginarias sin existencia propia, artificios, como el dinero o las leyes, por ejemplo, o bien como el cielo y el infierno. Otra característica que le dio preeminencia es la subjetividad y, sobre todo, lo que llama intersubjetividad en el que muchos individuos comparten sus creencias y sus confianzas. La diferencia no está en el nivel individual sino en el colectivo. Creemos las mismas ficciones y obedecemos a las mismas búsquedas. El hombre llegó a ser el rey porque ha tenido la capacidad de cooperar en grandes números de personas y crear colectivamente las historias de ficción que ha imaginado. Este

libro lleva como subtítulo “Breve historia de la humanidad”.

En este segundo libro, cuyo subtítulo es “Breve historia del futuro” se plantea un cambio, que se empieza a esbozar, hacia una nueva especie. *Sapiens* evoluciona y se crea un nuevo reino que abarca la vida inorgánica, los individuos híbridos (ciborgs) y la creación de nuevos individuos en un trabajo que correspondió históricamente a Dios. Se vislumbra incluso la inmortalidad o al menos la prolongación extrema de la vida, y la solución tecnológica de los ancestrales desafíos sin solución.

La propuesta no deja de intimidar, pero no es un ejercicio de ciencia-ficción excesivamente anticipado. Los primeros ejemplos ya se están viendo, cuando los artefactos manejan la vida de quienes pretenden manejarlos y creen que lo hacen, los sensores identifican los cambios en las variables y actúan en consecuencia, los algoritmos empiezan a tener afectividad, los sistemas operativos dialogan entre sí y con los humanos y toman decisiones, la programación de la vida está contenida en un dispositivo y tenemos que obedecerlo, etc. y conforme se avanza se van identificando nuevos tipos de individuos. “La mayor revolución biológica de la historia está por venir”. Aprenderemos cómo fabricar cuerpos, cerebros y mentes, seres naturales de nueva creación. Acelerar la selección natural. Es una lectura obligada si queremos saber cómo va a estar el mundo en unos 25 años.



Manuel Ramiro H.

Luis Fernando García-Frade

Nuestra medicina está enferma. Diagnóstico y propuestas para pasar al área de terapia intensiva

Alfil. México 2017

García-Frade es un internista muy conocedor del ejercicio de la medicina. Además de tener gran experiencia y éxito en el manejo de pacientes, es un médico que ha investigado y publicado mucho, una buena parte de sus trabajos sobre trombosis, anticoagulación y disautonomía se ha publicado en *Medicina Interna de México*. Ha escrito, además, varios libros al respecto.

Por ello el análisis que hace de los problemas que tiene, con los que cursa el ejercicio de la medicina en nuestro país tiene un gran valor. Hace un análisis de los problemas que tiene el ejercicio público y privado de la medicina, las dificultades en la formación de médicos y los conflictos en los resultados. Después plantea propuestas de solución. Uno puede, después de leerlo, estar de acuerdo o no en sus puntos de vista y en los remedios que plantea, pero es de gran valor que un destacado profesional dé su punto de vista, quizá todos deberíamos hacerlo en vez de hacer comentarios que se lleva el viento y al final quedan en el silencio.

Manuel Ramiro H.

Françoise Frenkel

Una librería en Berlín

Planeta. México 2017

Cuando uno lee este libro en realidad puede apreciar dos grandes obras, la primera es el prefacio, aunque creo que debería llamársele prólogo, de Patrick Modiano, el escritor francés recientemente premiado con el Premio Nobel. Es un ejemplo de cómo debería escribirse la presentación de un libro, con un profundo conocimiento de la obra, lo que implica haberla leído a profundidad, e intentar conocer al autor, pero además, haberse entusiasmado con la obra, si no es con estas características, no debería hacerse un prólogo; en fin, Modiano realiza un espléndido prelude de la obra de Frenkel.

La obra es sumamente interesante, es el relato de una judía polaca que estudia en París y se convierte en una profunda conocedora y admiradora de la cultura francesa, por lo que emprende la tarea de abrir una librería francesa en Berlín, con ahínco y venciendo dificultades logra establecerse, hasta que el régimen nazi empieza a presionarla, por lo que primero su marido emigra a Francia, terminando en un campo de concentración donde muere, ella aún continúa en el intento de mantener una ventana en la cultura alemana hasta que finalmente se ve obligada a emigrar y ¿a dónde iba a hacerlo si no a Francia?, lugar que tanto conocía y admiraba. Pero se equivoca, el gobierno de Vichy, encabezado por Pétain, inicia una persecución contra los judíos no sólo emigrados a Francia,

sino también contra los que tenían nacionalidad francesa y Françoise sufre esta persecución. El libro contiene el relato de las terribles vicisitudes causadas por el gobierno francés de ese momento y de muchos franceses; sin embargo, otros franceses le auxilian y al final logra pasar a Suiza, donde sobrevive, hasta que puede regresar a París, ¿a qué otra parte iba a volver? El libro lo escribió en Suiza y se publicó en 1945, en una edición de una editorial que ya no existe. Poco se sabe, quizá nada, de Françoise Frenkel, después tuvo una existencia anónima hasta su

fallecimiento. El hallazgo de un ejemplar de la novela publicado en 1945 en una librería de viejo hizo que Gallimard publicara una nueva edición. Es un libro tremendo de la cara francesa del holocausto, escrito de manera entrañable.

El presidente Macron acaba de pedir una disculpa pública por la actuación de Francia en la persecución e intento de extinción del pueblo judío y de otros grupos, pero libros como éste pueden hacer que se conserve una memoria que permita que estas terribles faltas no se repitan.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos adjuntos.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (*abstract*) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse

como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. *Manual de anatomía*. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se trata 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. **Transmisión 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



El dolor y la verdad

El dolor ha sido compañero del hombre desde el inicio de su existencia en la Tierra. El hombre sintió dolor luego de largas caminatas en busca de alimentos, de mejores tierras, de climas más benignos y para aliviarlo solo tenía el descanso y la paciencia. Puesto que nadie puede vivir con dolor, comenzó a indagar en las plantas alguna que aliviara sus males.

Todos, en diferentes intensidades, hemos sentido dolor alguna vez en nuestra vida. El dolor es el síntoma que nos aleja del trabajo, de la recreación y, cuando es muy agudo, nos aleja de los demás.

Cuántas visitas al médico se suscitan por el dolor: digamos que casi siempre. Pues si no sentimos molestia, posponemos esa visita y buscamos el remedio a la mano.

A partir del invento del cinematógrafo, el hombre empezó a contar sus historias de dolor y quizá fue hasta entonces que comenzamos a recapacitar en sus repercu-

siones y a comprender que el dolor es un síntoma que avisa que algo no anda bien.

Puesto que no hay médico que no sea consultado por algún dolor en las muy diversas partes del cuerpo, laboratorios Liomont se interesó en llevarle un testimonio de lo que el cine ha producido en torno a este tema. Fue así como se dio a la tarea de encargar la escritura e imágenes de un magnífico libro que tituló: *El dolor y la verdad*.

Sus autores son Alejandra Gómez Camacho, doctora en historia del arte y Eric Krohnengolo Cazes, comunicólogo con especialidad en cine. El pasado 20 de julio se efectuó la presentación de este libro en el Museo Casa de la Bola, dirigida y presidida por Alfredo Rimoch, director general de laboratorios Liomont.

Sin duda que quienes reciban este ejemplar disfrutarán, en una sentada, de un magnífico libro prolijamente ilustrado e igualmente escrito. ●



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

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiopatogénico y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS** **Farmacodinamia.** La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneuronal 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 formación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 ml/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47 μ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4 μ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidriilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. **Niños y adolescentes.** No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES** Advertencias y precauciones especiales para su uso. El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

Thioctacid® 600 HR

Ácido Tióctico



GENERO 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 o 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tióctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos de hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tióctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica. El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagenesis y carcinogenesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogenesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tióctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tióctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/kg. Después de la inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Thioctacid 600® HR. - ORAL Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 o 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 a utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día[®], media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP, et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurath Ring 1
51063 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

Kastandi.

Duloxetina



ANTIDEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a de Duloxetina	60 mg	30 mg
Excipientes, ctpj	1 tableta	

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Duloxetina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, trastorno del dolor muscular esquelético crónico debido a osteoartritis crónica y lumbalgia, fibromialgia y en trastorno por ansiedad generalizada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a la Duloxetina o a los componentes de la fórmula, Duloxetina no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. Se deberá esperar cuando menos 5 días después de suspensión de la Duloxetina para poder iniciar tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. **PRECAUCIONES GENERALES:** Al igual que con otros medicamentos activos sobre el SNC, la Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía y/o convulsiones. Se ha reportado manía en asociación con Duloxetina por lo tanto, cuando se prescriba Duloxetina en pacientes con incremento de la presión intracocular o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá hacer con precaución. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30ml/min) o insuficiencia hepática severa, se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina. Se debe utilizar una dosis inicial menor en dichos pacientes si es clínicamente importante. En algunos pacientes Duloxetina se asocia con incremento de la presión arterial. En pacientes con hipertensión arterial conocida y/o otra enfermedad cardíaca, se recomienda la vigilancia de la presión arterial. La posibilidad de suicidio es inherente a la depresión por lo que debe considerarse la supervisión en pacientes de alto riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (SRSS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, casos aislados de idea suicida y comportamiento suicida se han reportado durante la terapia con Duloxetina o en forma tetrápica después de la suspensión del tratamiento. Aunque no se ha establecido un papel causal de la Duloxetina en la inducción de dichos eventos, algunos análisis de datos agrupados de antidepresivos en trastornos psiquiátricos indican un aumento en el riesgo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (< 25 años) en comparación con placebo. No hay experiencia en pacientes menores de 18 años. Duloxetina puede asociarse con eventos indeseados de sedación y mareo, por lo que se debe recomendar a los pacientes medidas de precaución al manejar maquinaria o vehículos de motor. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Duloxetina solo debe ser utilizada durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. No hubo evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. Lactancia: La Duloxetina se excreta en la leche materna. No se conoce la seguridad de Duloxetina en lactantes, no se recomienda la lactancia mientras se recibe Duloxetina. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha reportado: Síndrome de asociación inapropiada de hormona antidiabética, anemia esplenocárdica, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hiponatremia, hiperglucemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), tinnitus, espasmo muscular, trastorno estomatopodálico, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioedematoso, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, hipotensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento), crisis hipertensiva. Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alteraciones y retención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado: mareo, náusea, cefalea, pesadillas, ansiedad, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2A2, es probable que resulte en mayores concentraciones de Duloxetina, por lo que se debe utilizar una dosis menor de Duloxetina (Algunos antibióticos del grupo de las quinolonas Flouxacinina 100mg una vez al día, disminuye la depuración plasmática aparente de Duloxetina en cerca de 77%). Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Si se usa concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de Duloxetina. Cuando se coadministran Duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, el AUC de desipramina se incrementó 3 veces. La coadministración de Duloxetina 40 mg dos veces al día incrementó el AUC en estado estable de teofilina (7 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metilfenidato 5-hidrocloruro. Paracetamol 60 mg una vez al día disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en 37%. Si Duloxetina se administra en combinación con otros medicamentos o sustancias con acción central, especialmente aquellas con mecanismo de acción similar, incluyendo alcohol, se recomienda hacerlo con precaución. El uso concomitante de otros medicamentos con actividad serotoninérgica (por ejemplo, ISRS, SRNS, triptanes o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que está tomando otro medicamento que también se usa de forma importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Carcinogénesis: Estudios en ratas y ratones por 2 años. En ratones hembras que recibieron Duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares y de carcinomas sólo en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se consideró como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hipertrofia celular asociada y vascularización. La importancia para el número de estos datos en ratones no se conoce. La Duloxetina causó el efecto mutagénico Alteraciones de la fertilidad. En ratas hembras que recibieron Duloxetina 165 mg/kg/día, se observó disminución en el consumo materno de alimento y en la pérdida corporal, depuración del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la prole, y retardo en el crecimiento de la prole. El nivel de efecto no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductiva, y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/kg/día. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Depresión, dolor por neuropatía diabética periférica y trastorno de ansiedad generalizada: Inicie con una dosis de 60 mg c/24 h con o sin alimentos. Algunos pacientes pueden requerir dosis por arriba de la recomendada de 60 mg diarios, hasta una dosis máxima de 120 mg por día. En pacientes en los que la tolerabilidad parece ser motivo de preocupación se puede iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir que el paciente se adapte al medicamento antes de incrementar la dosis recomendada de 60 mg. En pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min) se recomienda 30 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe de ser menor o menor frecuente. La Duloxetina no se ha estudiado en menores de 18 años. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La experiencia clínica con sobredosis de Duloxetina es limitada. En los estudios clínicos, se reportaron casos de ingestión aguda hasta de 3,000 mg. Sólo si en combinación con otros medicamentos, riesgo fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización a reportado muertes con sobredosis agudas, principalmente con sobredosis masas, pero también con Duloxetina sola a dosis de aproximadamente 1,000 mg. Los signos y síntomas de sobredosis (la mayoría sin otros medicamentos) incluyen síndrome serotoninérgico, somnolencia, vómito y convulsiones. No se conoce un antídoto específico, pero si se desarrolla síndrome serotoninérgico, debe considerarse ciproheptadina, y/o control de temperatura, medidas generales como establecer una vía aérea, vigilar los signos vitales y el ritmo cardíaco, lavado gástrico, administración de carbón activado para limitar la absorción y tratamiento sintomático. **PRESENTACIONES:** Caja con 7 tabletas de liberación retardada de 30 mg y 20 tabletas de liberación retardada de 60 mg de Duloxetina. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Se venta requiere receta médica. No se debe al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su empleo durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico, no se use durante la lactancia y en menores de 18 años. **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 38117 Deloya, Dto. México.

NUMERO DE REG. QROQ/2014 SSA
NO. DE ENTRADA: 153300202C042

Viravir®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	75 mg	150 mg
Excipiente ctpj	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 requiere vigilancia sobre todo en la población de adultos mayores o en quienes conducen o usan máquinas de precisión. Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar un agente de sus medicamentos hipoglucemiantes. En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como largo plazo. La pregabalina debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias. Los pacientes deberán notificar a su médico tratante la presencia de cambios en la visión. Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa tratados con pregabalina; sin embargo, se requiere precaución en este grupo de pacientes. No existe experiencia en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA VIRAVIR®:** No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia tras el empleo de pregabalina consistieron en mareo y somnolencia pero en general fueron de intensidad leve a moderada. **Frecuencia:** muy común (> 1/10), común (> 1/100, < 1/10), poco común (> 1/1000, < 1/100) y raro (< 1/10000). Las siguientes reacciones adversas 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, trastorno del equilibrio, anemia, trastorno de atención, deterioro de la memoria, coordinación inestable, mareo, parestias, náusea, vómito, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, xerostomía, flatulencia, disfunción erectil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común:** naufragitis, anorexia, despersonalización, anorgasmia, nevrosismo, depresión, apatía, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, alteraciones, sueños anormales, aumento de la libido, alague de pánico, apraxia, trastorno cognitivo, hipotensión, migraña, defecto del campo visual, alteraciones del lenguaje, mioclonía, hiperreflexia, disquinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, agnosia, sensación urente, temblor intencional, estupor, síncope, trastorno visual, defecto en el campo visual, ojos secos, inflamación ocular, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, aumento en el lagrimeo, hiperacusia, bloqueo atrioventricular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, enrojecimiento, bochorno, frío periférico, disnea, tos, sequedad nasal, hipersecreción salival, refujo gastroesofágico, hipocalemia oral, sudoración, exantema papular, espasmo muscular, inflamación articular, calambre muscular, migraña, artalgia, lumbalgia, dolor en extremidades, rigidez muscular, oliguria, insuficiencia renal, eyaculación retardada, disfunción sexual, opresión torácica, edema generalizado, dolor escalofríos, anemia y así. **Raro:** neutropenia, hipoglucemia, deshidratación, mialgia, hipopneumia paroxística, disgrafía, fotopia, aparición de sara, midriasis, osciloplasia, osciloplasia, percepción de profundidad visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, espasmo visual, taquicardia sinusal, anemia sinusal, bradicardia sinusal, congestión nasal, epistaxis, rinitis, roncidos, sensación de opresión en faringe, acidez, disfagia, pancreatitis, sudor frío, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, abdomeno, amemoria, mialgia, separación mamaria, bursomemoria, hipertrofia mamaria y ginecía. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** De acuerdo a sus características farmacocinéticas, pregabalina tiene poca probabilidad de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

La experiencia post-comercialización señala insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina junto con otros medicamentos depresivos del CNS. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona. Existen reportes de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que disminuyen el potencial de producción de constipación como los analgésicos opioides. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

INDICACIONES	DOSIS INICIAL	DOSIS MANTENIMIENTO DE ACUERDO A LA TOLERANCIA Y RESPUESTA CLÍNICA
Convulsiones parciales	75 mg c/12 h	150 mg (de 600 mg) en períodos de 1 semana.
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	150 mg al día, dividida en 2	150 mg durante la 1ra semana 300 mg a partir de la 2da semana 450 mg en la 3ra semana. Hasta 600 mg.
Mantenerse	75 a 150 mg c/12 h	150 a 600 mg
Defectos renales		
Dep. Cr. 3 a 40 ml/min	75 a 300 mg dividida en c/12 h	300 mg/día
Dep. Cr. 15 a 30 ml/min	150 mg/día c/24 h dividida c/12 h	150 mg
Dep. Cr. <15 ml/min	75 mg/día c/24 h	75 mg

En caso de ser necesario, la suspensión de VIRAVIR® debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana, ya que el paciente puede presentar insomnio, náusea, cefalea y diarrea después de discontinuarse 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 físicas y sintomáticas, inclusive hemodiálisis si fuera 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 los sospechos de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cefsip.gov.mx. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

NUMERO DE REG. 30062014 SSA IV

NO. DE ENTRADA: 153300202C042

LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita, C.P. 38117, Deloya, Guanajuato, México

Gantena®



Gantena

Tabletas, Hipocolesterolemia. Rosuvastatina

Forma farmacéutica y formulación: Cada tableta contiene: Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. Rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** Gantena está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia aislada (incluyendo Fredrickson Tipo IIa, IIb y IV e hipercolesterolemia familiar heterocigótica), como coadyuvante cuando sea inadecuada la respuesta a la dieta y el ejercicio. Gantena reduce el colesterol-LDL (C-LDL) elevado, colesterol y triglicéridos totales y aumenta el colesterol-HDL (C-HDL). Gantena disminuye también: ApoB, colesterol-no HDL, colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL, ApoB/ApoA-1 e incrementa la ApoA-1. **Contraindicaciones:** Gantena está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula, enfermedad hepática activa, embarazo, lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas. **Precauciones generales:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Gantena debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan una historia de enfermedad hepática, mialgia no complicada y miopatía en pacientes tratados con Gantena 10-40 mg. Deben medirse los niveles de CK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugerente de miopatía. La administración de Gantena debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ($> 10 \times$ ULN) o si se diagnostica o sospecha miopatía, se ha observado mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que han recibido otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fíbico, incluyendo gemfibrozil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos. Gantena debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de miopatía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y electrolíticas o convulsiones no controladas). **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se administre durante el embarazo y la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** Gantena es generalmente bien tolerado. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas tiende a aumentar con dosis mayores. Los eventos adversos observados son leves y transitorios. Comunes ($> 1/100 < 1/10$): cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náuseas, dolor abdominal. Raras ($> 1/10,000 < 1/1,000$): miopatía. Se han reportado casos raros de rhabdomiólisis en sujetos que recibieron rosuvastatina 80 mg en estudios de investigación clínica, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al suspender la terapia. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Warfarina: la farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con Gantena. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de Gantena y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con Gantena o después de un ajuste de la dosis. **Ciclosporina:** la coadministración de Gantena con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el ABC en estado estable de rosuvastatina aumento hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis. Para el rango de dosis de Gantena de 10-40 mg no se recomienda esta combinación. **Gemfibrozil:** el uso concomitante de Gantena y gemfibrozil dio como resultado un aumento de 2 veces en C_{max} y ABC de rosuvastatina. Los pacientes que reciben esta combinación deben iniciar la terapia con Gantena 10 mg una vez al día y no deben exceder una dosis de 20 mg una vez al día. **Antiácidos:** La administración simultánea de Gantena con una suspensión antiácida que contenga hidróxido de aluminio y magnesio da como resultado una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina aproximadamente 50%. Este efecto se mitigó cuando el antiácido se administró 2 horas después en Gantena. **Enzimas del citocromo P450:** los datos in vitro e in vivo indican que la rosuvastatina no tiene interacciones con el citocromo P450 clínicamente significativas. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. **Dosis y vía de administración:** Se recomienda Gantena en un rango de dosis de 10 - 40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 semanas. Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), hipercolesterolemia familiar homocigótica puede considerarse una dosis inicial de 20 mg. Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de Gantena no debe exceder de 10 mg al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa deben iniciar una terapia con Gantena de 10 mg. Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina, por lo que debe valorar cuidadosamente el uso de dosis mayores de 10 mg. La experiencia en niños es limitada (8 años de edad en adelante), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. **Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental:** Hasta el momento no se ha reportado, sin embargo debe tratarse al paciente de manera sintomática y medidas generales. **Presentaciones:** Caja con 30 tabletas de 10 mg. Caja con 30 tabletas de 20 mg. **Legendas de protección:** No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. **Hecho en México por:** Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221, Ex-Hacienda Santa Rita, CP 38137 Celaya, Guanajuato, México.

Registro No. 193M2014 SSA IV

No. de entrada: 173300202C2341

Cetus

Senosiain®

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, MUTAGÉNESIS, 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**

Italdermol, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023AI0162. *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

1982 85 2017
ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA INDUSTRIA MEDICINA
ITALDERMOL

GANT-01A-17

Neuroflax

Cobamamida / Tiocolchicosido

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

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con lefitizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicosido 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, lumbosacro, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cefalalgias, migrajas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicosido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicosido. • Hipersensibilidad conocida a la rolfenidol, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicosido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. 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 tiocolchicosido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicosido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones alérgicas: 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 tiocolchicosido. • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito. • Reacciones cutáneas alérgicas. • Dermatitis alérgicas. • Crisis epilépticas (raras; ver Precauciones generales). • Posible dolor en el sitio de la inyección. • Coloboma tras de la oña. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolito más importante es anesilógico, se ha encontrado que el tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 1 mg/kg/día. El tiocolchicosido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad anesilógica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y agua esterilizada, nueva, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En náuseas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a dosis 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 sobredosisificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisificación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con lefitizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con lefitizado y 3 ampollas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Léase toda etiqueta para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es trasparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte los sospechos 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. Academia del Año Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Piza, Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Hermes Díaz Regia No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanifer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atotonilco, C.P. 53500, Naulcalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV.

Referencias:

1. Umkarikar AR, Bavaçkar SI, Iwale PH. Tiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Izzon E, Usdan H, Ozer N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2001;7(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013. 4. Laloni G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicoside (acnac-MR) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Kettner A, Usdan E, Karamanolis S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tramadol in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 1413003023148



sanfer



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®

Desketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Desketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de desketoprofeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. Desketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de desketoprofeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a desketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disminución renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. **Advertencias:** STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINEs. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINEs el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINEs pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el desketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, trinitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Asociaciones no recomendadas: usado con otros AINEs, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINEs incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de metotrexato (≥ 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de desketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINEs puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium®. Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El desketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. @MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimmán, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Regia No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanifer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atotonilco, C.P. 53500, Naulcalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteño M, Puigvertos F. Desketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rebutal Álvarez M. Desketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpina J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Desketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Dusan E, Berito C. Desketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA I.P.P.R. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .40 mg de difenidol base. Vehículo ctp. ... 2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSES Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

Cerrillo II Larra, 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® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .25 mg. de difenidol. Excipiente ctp. ... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSES Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve 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: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Larra, 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:
1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, II. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17(9): 589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female mexican population. J of Pharm and Biomed Analysis 2005; 38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. Labyrinthine vértigo 1965;234-237.

Núm de entrada 1333002020772

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:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve 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 Pina, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. Para: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

sanfer®

NUEVO



neocholal-s

Complejo silibina + fosfatidilcolina
Cápsulas de gelatina blanda

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Poivo 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 monoaminooxidasa o IMAO) y Metronidazol. 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 CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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. 153300CT060034 © Marca Registrada Aviso No. 163300202C2954 SSA.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg

Excipiente cbp.....1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S® nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S® deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopia, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepressivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblastica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopia, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares son comunes.

También hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, incoherencia, somnolencia y alucinaciones. En algunos pacientes se presentan neuropatías periféricas.

Se recomienda asistencia respiratoria y circulatoria y medidas de soporte; en casos de sobredosis agudas se puede considerar el uso de otros fármacos depresores del SNC, inclusive el alcohol.

PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

© Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006



BIBLIOGRAFÍA:

¹ Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

² Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

³ Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511

