



EDITORIAL

- 711 **El diagnóstico como artificio**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 715 **Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica**
Juan Carlos De la Cruz-Castillejos, Cecilia Hernández-Fernández, Jorge Alegría-Baños, David José Heredia-Vázquez, Iveth Eunice García-Cañas, Diego Osorio-Pérez, Ivonne Leticia Reyes-Cetina, Gabriel Magdaleno-Lara, Jorge Cruz-Rico, Mónica Tejeda-Romero, Claudia Vázquez-Zamora
- 723 **Validación de cinco pulsoxímetros**
Edson Abraham Sánchez-Pérez, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Elizabeth Mendoza-Portillo
- 730 **Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, actividad lúpica y evolución**
Daniel Martín Barahona-López, Luis Enrique Sánchez-Sierra, Carlos Felipe Matute-Martínez, Isabel Alejandra Barahona-López, Rafael Perdomo-Vaquero, Giovanni Erazo-Tirmarchi
- 739 **Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Manuel O Montero-Benavides, Jessica Yarza-Fernández, Jazmín Legarreta-Holguín, Mauricio A Flores-Rosillo
- 746 **Trombopprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México**
Alfredo Cabrera-Raygo, Edgar Joaquín Hernández-Díaz, Guadalupe Guzmán-Rosales, Guadalupe Laguna-Hernández, Carlos Pliego-Reyes, Jorge Luis Zendejas-Villanueva, Humberto Pedraza-Méndez, Mara Isabel Rosas-Solís, María de la Luz Rivera-Guevara, Dula Ortega-Román, Flor Magdalena Lozano-Villalba, Nayely García-Méndez, Sandra Hernández-Cid de León, Beatriz Mata-Ruiz, Sandra Ramírez-Montelongo, Ricardo Avilés-Hernández, Célida Duque-Molina
- 754 **Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina**
Laura Elena Godínez-Baca, David Luna-Pérez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 764 **Adaptación fisiológica en microgravedad**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova
- 770 **La adiponectina como blanco terapéutico**
Pedro Gómez-Romero, Alejandra Alarcón-Sotelo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 778 **Tratamiento de la hipercalemia en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica**
Ramón Ruiz-Mejía, Luz María Ortega-Olivares, Carlos Arturo Naranjo-Carmona, Rodrigo Suárez-Otero
- 797 **Papel de la espirolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente**
Gustavo Solache-Ortiz, Luiz Alcocer Díaz-Barreiro, Mónica Grecia Cadena-Loces, Alba Velia Uribe-Miranda, Jorge Aldrete-Velasco, Jorge Alberto Rodríguez-García
- 809 **Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides**
Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 813 **Propuestas acerca de los trastornos funcionales: ¿disautonomía?**
Luis Fernando García Frade-Ruiz

CASOS CLÍNICOS

- 818 **Pileflebitis como causa de fiebre**
Elena Casuso-Sáenz, María Teresa Valiente-Millán, Raquel Jaso-Tejera, Ana Campo-Ruiz, Rosa Herreras-Martínez, Nuria Calvo-Mijares
- 822 **Diagnóstico de neumonía por ultrasonido en el servicio de urgencias**
Karen Itzel González-Martínez
- 826 **Rabdomiólisis por hipocalemia: manifestación atípica del síndrome de Conn**
Eder Emmanuel Martínez-Ruiz, Salyme Paz-Manifacio, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Everardo González-De la Cruz
- 835 **Micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium abscessus***
César Alejandro León-Landa, Eliseo Alejandro Aguillón-García

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 841 **Síntomas y signos cardinales de las enfermedades**
Manuel Ramiro H

EXFORGE
besicato de amlodipino / valsartan

EXFORGE HCT
besicato de amlodipino / valsartan / 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 / valsartan



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 / valsartan / hidroclorotiazida



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

NP4: MX1705648248
No. Aviso SSA: 173300202C3904



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 Cidillo 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

6

Volumen 33
noviembre-diciembre, 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.

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.



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 711 **El diagnóstico como artificio**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 711 **Diagnosis as artifice**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 715 **Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica**
Juan Carlos De la Cruz-Castillejos, Cecilia Hernández-Fernández, Jorge Alegría-Baños, David José Heredia-Vázquez, Iveth Eunice García-Cañas, Diego Osorio-Pérez, Ivonne Leticia Reyes-Cetina, Gabriel Magdaleno-Lara, Jorge Cruz-Rico, Mónica Tejeda-Romero, Claudia Vázquez-Zamora
- 723 **Validación de cinco pulsoxímetros**
Edson Abraham Sánchez-Pérez, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Elizabeth Mendoza-Portillo
- 730 **Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, actividad lúpica y evolución**
Daniel Martín Barahona-López, Luis Enrique Sánchez-Sierra, Carlos Felipe Matute-Martínez, Isabel Alejandra Barahona-López, Rafael Perdomo-Vaquero, Giovanni Erazo-Trimarchi
- 739 **Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Manuel O Montero-Benavides, Jessica Yarza-Fernández, Jazmín Legarreta-Holguín, Mauricio A Flores-Rosillo
- 746 **Trombopprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México**
Alfredo Cabrera-Rayó, Edgar Joaquín Hernández-Díaz, Guadalupe Guzmán-Rosales, Guadalupe Laguna-Hernández, Carlos Pliego-Reyes, Jorge Luis Zendejas-Villanueva, Humberto Pedraza-Méndez, Mara Isabel Rosas-Solís, María de la Luz Rivera-Guevara, Dula Ortega-Román, Flor Magdalena Lozano-Villalba, Nayely García-Méndez, Sandra Hernández-Cid de León, Beatriz Mata-Ruiz, Sandra Ramírez-Montelongo, Ricardo Avilés-Hernández, Célida Duque-Molina
- 754 **Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina**
Laura Elena Godínez-Baca, David Luna-Pérez

ORIGINAL ARTICLES

- 715 **Comparison of ceftazidime/amikacin vs imipenem in the treatment of neutropenic fever**
Juan Carlos De la Cruz-Castillejos, Cecilia Hernández-Fernández, Jorge Alegría-Baños, David José Heredia-Vázquez, Iveth Eunice García-Cañas, Diego Osorio-Pérez, Ivonne Leticia Reyes-Cetina, Gabriel Magdaleno-Lara, Jorge Cruz-Rico, Mónica Tejeda-Romero, Claudia Vázquez-Zamora
- 723 **Validation of five pulse oximeters**
Edson Abraham Sánchez-Pérez, José Juan Lozano-Nuevo, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Elizabeth Mendoza-Portillo
- 730 **Hospitalization in systemic lupus erythematosus: causes, lupus activity and evolution**
Daniel Martín Barahona-López, Luis Enrique Sánchez-Sierra, Carlos Felipe Matute-Martínez, Isabel Alejandra Barahona-López, Rafael Perdomo-Vaquero, Giovanni Erazo-Trimarchi
- 739 **Severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 2 and normal creatinine serum values**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Manuel O Montero-Benavides, Jessica Yarza-Fernández, Jazmín Legarreta-Holguín, Mauricio A Flores-Rosillo
- 746 **Thromboprophylaxis in medical and surgical patients: results of a multicenter study in hospitals of Mexico City**
Alfredo Cabrera-Rayó, Edgar Joaquín Hernández-Díaz, Guadalupe Guzmán-Rosales, Guadalupe Laguna-Hernández, Carlos Pliego-Reyes, Jorge Luis Zendejas-Villanueva, Humberto Pedraza-Méndez, Mara Isabel Rosas-Solís, María de la Luz Rivera-Guevara, Dula Ortega-Román, Flor Magdalena Lozano-Villalba, Nayely García-Méndez, Sandra Hernández-Cid de León, Beatriz Mata-Ruiz, Sandra Ramírez-Montelongo, Ricardo Avilés-Hernández, Célida Duque-Molina
- 754 **Early death risk stratification in post-myocardial infarction patients based on plasma copeptin levels**
Laura Elena Godínez-Baca, David Luna-Pérez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 764 **Adaptación fisiológica en microgravedad**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova

REVIEW ARTICLES

- 764 **Physiologic adaptation in microgravity**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova



- 770 **La adiponectina como blanco terapéutico**
Pedro Gómez-Romero, Alejandra Alarcón-Sotelo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 778 **Tratamiento de la hipercalemia en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica**
Ramón Ruiz-Mejía, Luz María Ortega-Olivares, Carlos Arturo Naranjo-Carmona, Rodrigo Suárez-Otero
- 797 **Papel de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente**
Gustavo Solache-Ortiz, Luiz Alcocer Díaz-Barreiro, Mónica Grecia Cadena-Loces, Alba Velia Uribe-Miranda, Jorge Aldrete-Velasco, Jorge Alberto Rodríguez-García
- 809 **Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides**
Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 813 **Propuestas acerca de los trastornos funcionales: ¿disautonomía?**
Luis Fernando García Frade-Ruiz

CASOS CLÍNICOS

- 818 **Pileflebitis como causa de fiebre**
Elena Casuso-Sáenz, María Teresa Valiente-Millán, Raquel Jaso-Tejera, Ana Campo-Ruiz, Rosa Herreras-Martínez, Nuria Calvo-Mijares
- 822 **Diagnóstico de neumonía por ultrasonido en el servicio de urgencias**
Karen Itzel González-Martínez
- 826 **Rabdomiólisis por hipocalcemia: manifestación atípica del síndrome de Conn**
Eder Emmanuel Martínez-Ruiz, Salyme Paz-Manifacio, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Everardo González-De la Cruz
- 835 **Micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium abscessus***
César Alejandro León-Landa, Eliseo Alejandro Aguillón-García

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 841 **Síntomas y signos cardinales de las enfermedades**
Manuel Ramiro H

- 770 **Adiponectin as therapeutic target**
Pedro Gómez-Romero, Alejandra Alarcón-Sotelo, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 778 **Treatment of hyperkalemia in patients with chronic renal disease and dialytic therapy**
Ramón Ruiz-Mejía, Luz María Ortega-Olivares, Carlos Arturo Naranjo-Carmona, Rodrigo Suárez-Otero
- 797 **Role of spironolactone in the treatment of resistant hypertension**
Gustavo Solache-Ortiz, Luiz Alcocer Díaz-Barreiro, Mónica Grecia Cadena-Loces, Alba Velia Uribe-Miranda, Jorge Aldrete-Velasco, Jorge Alberto Rodríguez-García
- 809 **Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs**
Alberto Francisco Rubio-Guerra

OPINION ARTICLE

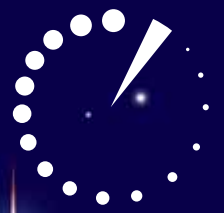
- 813 **Proposals about functional disorders: dysautonomia?**
Luis Fernando García Frade-Ruiz

CLINICAL CASES

- 818 **Pylephlebitis as a cause of fever**
Elena Casuso-Sáenz, María Teresa Valiente-Millán, Raquel Jaso-Tejera, Ana Campo-Ruiz, Rosa Herreras-Martínez, Nuria Calvo-Mijares
- 822 **Diagnosis of pneumonia by ultrasound at emergency room**
Karen Itzel González-Martínez
- 826 **Rhabdomyolysis due to hypokalemia: an atypical manifestation of Conn's syndrome**
Eder Emmanuel Martínez-Ruiz, Salyme Paz-Manifacio, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Everardo González-De la Cruz
- 835 **Pulmonary micobacteriosis by *Mycobacterium abscessus***
César Alejandro León-Landa, Eliseo Alejandro Aguillón-García

THE INTERNIST'S CORNER


- 841 **Síntomas y signos cardinales de las enfermedades**
Manuel Ramiro H




Lunarium®

Único Bromuro de Pinaverio
micronizado + Dimeticona.

La mejor combinación al mejor precio.

 **Fase de mantenimiento:**
1 cápsula
2 veces al día.¹

 **Fase Aguda:**
1 cápsula
3 veces al día.¹



Cápsulas de
gelatina blanda

1932 **85** 2017
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA
Italmex
P H A R M A



El diagnóstico como artificio

Med Int Méx. 2017 November;33(6):711-714.

Diagnosis as artifice.

Alberto Lifshitz¹

El diagnóstico tiene un papel central en la medicina clínica, al grado que en muchos casos se ha convertido en un fin más que un medio. La habilidad diagnóstica suele ser ponderada a veces en exceso y hasta se ha considerado un arte (“el arte del diagnóstico”).¹ En este escrito se pretenden describir algunas limitaciones del diagnóstico, centradas en la idea de que no es más que un artificio, operativo y didáctico, un constructo destinado a poder tomar decisiones con más propiedad y facilidad, pero que carece de existencia propia.

Aunque el término se refiere al conocimiento en su sentido más amplio, y abarca en el terreno clínico muchas variedades de este conocimiento, aquí se hará referencia principalmente al diagnóstico nosológico, “aquél que implica ponerle nombre de enfermedad a los sufrimientos del paciente”. Y es en este sentido que resulta artificioso porque las enfermedades no existen sin los enfermos.

El diagnóstico es una expresión sumaria (a veces sumarísima) del estado del paciente y tiene varias funciones, sin duda valiosas:² una función *taxonómica*, pues permite colocar al enfermo en un cierto casillero con base en las características que comparte con otros enfermos, aunque frecuentemente se hagan a un lado de las diferencias entre ellos; una función *explicativa* que permite entender lo que le sucedió al paciente y lo que está ocurriendo en su organismo; una *referencial* o *denotativa* que propicia la comunicación entre pares que entienden perfectamente de qué se trata en cuanto se enuncia un diagnóstico nosológico, y una función *ejecutiva* que favorece las decisiones, por ejemplo, la elección de un tratamiento, la necesidad de estudios adicionales, la espera prudente y otras.

¹ Secretario. Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. El diagnóstico como artificio. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):711-714.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mim.2017.11.001>

Hoy día, la responsabilidad de los médicos en cuanto al diagnóstico no se limita al nombre de la enfermedad, sino que se requiere también identificar las *necesidades* del paciente (de las que muchas veces el propio enfermo no está consciente ni las expresa); las *expectativas*, que representan lo que el paciente espera del médico de modo que si son razonables pueda éste satisfacerlas y si son excesivas acotarlas desde el principio; la *capacidad* del enfermo para contender con su enfermedad y de este modo estimar las ayudas que se requiere procurarle, y la *competencia* del paciente para participar en las decisiones que le conciernen. Por supuesto que para llegar a un diagnóstico nosológico frecuentemente se requiere empezar por uno sintomático, sindromático, topográfico... etc.

Los modelos tradicionales

Superada la época de las explicaciones mágico-religiosas, para poder ayudar a los enfermos surgió el modelo etiológico, basado sobre todo en los descubrimientos en la microbiología. Según esto, lo importante es identificar la causa de la enfermedad porque eso es precisamente lo que hay que combatir y no tan sólo sus manifestaciones. Según este modelo la práctica médica es una disciplina de tres columnas: cuál es el nombre de la enfermedad, qué microbio la causa y con qué fármaco se destruye tal microbio. Cada uno de estos elementos (diagnóstico nosológico, microorganismo causante y terapéutica farmacológica) debe seleccionarse de un catálogo, porque no es el caso de inventar enfermedades, microbios o tratamientos. Si lo que el paciente tiene no está en el catálogo es que el enfermo "no tiene nada" (enfermedad innominada, esencial, idiopática, funcional, criptogénica, psicosomática, conversiva, invisible, imaginaria y otras denominaciones). Todo el proceso comienza con el nombre de la en-

fermedad que corresponde al diagnóstico; lo demás es consecuencia de ello: a cada entidad diagnóstica corresponde una entidad terapéutica y una causal. Este modelo de las tres columnas parecía simplificar suficientemente la práctica clínica como para que ni siquiera se necesitara ser médico para proceder; ésta es la medicina de *vademécum* que la puede practicar cualquiera que posea un manual apropiado.

Del mismo modo, se ha empleado un esquema lineal en el que una causa produce un daño, éste se expresa en síntomas y signos que conducen a un tratamiento, por supuesto que de la causa y no de los síntomas y signos. El tratamiento "sintomático" (o antisintomático) no es bien visto en los medios académicos; la única terapia justificada es la etiológica.

Por supuesto que la visión empieza a cambiar cuando nos percatamos de que el esquema de tres columnas con sus correspondientes catálogos, y el tratamiento etiológico son sólo artificios que pretenden simplificar las decisiones. Para empezar: las enfermedades no tienen una causa sino muchas que actúan simultánea o sucesivamente y ¿a cuál de ellas ataco en un tratamiento etiológico? ¿A todas al mismo tiempo? El daño que provocan los agentes causales también tiene una dispersión muy amplia en términos cualitativos y cuantitativos: en algunas personas provocan poco daño y en otras mucho, en unas un determinado daño y en otras otro, según la combinación de causas, el estado funcional de cada paciente y muchas otras variables. La expresión clínica de este daño también es muy diversa, pues en algunos pacientes se manifiesta de una cierta manera y en otros de otra y, finalmente, la terapéutica tiene que ajustarse a las características de cada enfermo, pues no puede hacerse para todos igual, aun cuando tengan el mismo diagnóstico. Hay que diseñar un tratamiento a la medida de cada enfermo.



Enfermedad y padecimiento

Estos términos se utilizan a veces como sinónimos o al menos como intercambiables. Sin embargo, no es conveniente hacerlo, así pues, se pierde la oportunidad de distinguir dos ideas muy bien definidas. El padecimiento es lo que efectivamente tiene el enfermo, son sus síntomas y signos, independientemente de que correspondan más o menos literalmente al cuadro clínico de una enfermedad. De hecho, el padecimiento puede ser tan sólo un fragmento de lo que se describe para la enfermedad, puede constar de varias enfermedades simultáneas o no corresponder a ninguna enfermedad conocida o catalogada. La enfermedad es una abstracción, una descripción que existe en los libros pero no en la realidad, un marco de referencia para propiciar generalizaciones y poder tomar decisiones. El diagnóstico (al menos el que se hace por analogía) consiste en comparar lo que el paciente tiene (padecimiento, *illness*) con lo que dicen los libros (enfermedad, *disease*). Este marco de referencia de la descripción del libro se puede sustituir por la imagen mental que el médico tenga de la enfermedad (*script*), la que, por cierto, puede ser diferente para cada médico. Aquí nuevamente se contrasta la realidad (padecimiento) con la artificiosidad de las enfermedades, y con ella la del diagnóstico nosológico. La primera frustración de los médicos novatos es la de comprobar que los padecimientos no siempre semejan a las enfermedades o al menos no las copian exacta o fielmente.

Las estrategias diagnósticas

Para complementar o sustituir a la estrategia por analogía, que suele tener sus fallas, se han propuesto otras. Por ejemplo, la exhaustiva que consiste en recabar toda la información posible, sin juzgar si es útil o pertinente, tanto mediante los procedimientos propedéuticos tradicionales como mediante los métodos auxiliares como el

laboratorio y los gabinetes. Es obvio que si de verdad se procede exhaustivamente, entre los datos recolectados estará el diagnóstico y ya sólo hay que depurarlo eliminando lo superfluo. Por otro lado, se ha intentado propiciar el abordaje diagnóstico mediante algoritmos, es decir, instrucciones que se ofrecen a un procesador que las debe seguir obedientemente, tal y como ocurre con una partitura musical. Es obvio que esta estrategia limita bastante la iniciativa, pues un buen procesador ha de ejercer una obediencia ciega. Los médicos (y los humanos en general) no suelen ser buenos procesadores de algoritmos, al menos no tan buenos como las computadoras, y por ello a lo más que aspira esta estrategia es a servir de guía, pero no para seguirla al pie de la letra. Una estrategia probabilística se sustenta en prevalencias y en probabilidades condicionadas: qué tan frecuente es una enfermedad, qué tanto que un cierto síntoma se asocie con ella y qué tanto un conjunto específico de síntomas se aproxima a una cierta entidad nosológica. La emisión de hipótesis en función de los datos que se van obteniendo suele ocurrir aun en los novatos; estas hipótesis se van sometiendo sucesivamente a pruebas que permiten validarlas o descartarlas. Pero tal vez el conocimiento más importante no es tanto el nombre de la enfermedad (diagnóstico nosológico) como saber qué decisiones tomar con el paciente para ayudarlo efectivamente, a veces tan sólo en función de unos cuantos síntomas o de un cierto síndrome.³

Variables que modulan el diagnóstico y el diagnóstico "integral"

La condición de artificial para el diagnóstico parte de la convención que conforman los criterios diagnósticos. El enfermo que llene tales criterios se califica como que tiene la enfermedad en cuestión, pero ésta no existe por sí misma si no es aplicada al enfermo. La neumonía, la diabetes o la hipertensión no tienen existencia propia, sino que hay pacientes con neumonía, diabéticos e

hipertensos. Para ayudar debidamente al enfermo no es suficiente el término genérico con el que se denomina la enfermedad, pues es obvio que no todos los pacientes con el mismo diagnóstico se tratan igual o tienen un pronóstico similar. Esto depende de muchas otras variables, como la severidad, la antigüedad, la capacidad del paciente para contender con su enfermedad, sus recursos intelectuales y emocionales, su capacidad económica, su nivel de aseguramiento, las redes sociales de apoyo con las que cuenta, el estado funcional de sus órganos, aparatos y sistemas, las estimaciones farmacogenéticas para predecir la respuesta a medicamentos, su tolerancia, apego, disciplina, alimentación, enfermedades coexistentes, etc. En todo caso, un diagnóstico que abarque todas estas variables sí resulta valioso para tomar las decisiones pertinentes.

Epílogo

Ya se han ofrecido argumentos para calificar como un artificio al diagnóstico. Este adjetivo,

desde luego, no lo desacredita ni lo desaira, pues sin duda juega un papel muy importante en las decisiones clínicas. El propósito, más que menospreciarlo, es ubicarlo en una verdadera dimensión, en la consideración de que no se atienden diagnósticos sino pacientes y que aproximarse a la identificación de lo que les aqueja no es el fin del proceso propedéutico, sino un medio para acercarse a las decisiones apropiadas. El diagnóstico es un artificio, operativo, didáctico, provechoso, que inicia la exploración de las interioridades de cada paciente y que orienta a desembocar en la solución de sus problemas de salud.

REFERENCIAS

1. Eddy DM, Clanton CH. The art of diagnosis. *N Engl J Med* 1982;306:1263-1268.
2. Lifshitz A. La nueva clínica. Academia Nacional de Medicina. Intersistemas, 2015;11-15.
3. Wulff HR, Gotzche PC. Diagnosis. En: Rational diagnosis and treatment. Evidence based clinical decision making. 3ª ed. UK: Blackwell, 2000;84.

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.



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



Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica

De la Cruz-Castillejos JC¹, Hernández-Fernández C¹, Alegría-Baños J¹, Heredia-Vázquez DJ¹, García-Cañas IE¹, Osorio-Pérez D¹, Reyes-Cetina IL¹, Magdaleno-Lara G², Cruz-Rico J³, Tejeda-Romero M³, Vázquez-Zamora C⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la fiebre neutropénica es una de las principales complicaciones del tratamiento oncológico y es causa importante de morbilidad y mortalidad; afecta a más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas durante el primer ciclo de quimioterapia. El tratamiento consiste en antibióticos de amplio espectro con respuestas terapéuticas heterogéneas.

OBJETIVO: determinar el tiempo promedio de la desaparición de la fiebre después de la administración de la primera dosis del antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, efectuado del 1 de mayo al 24 de septiembre de 2014, en el que los pacientes se distribuyeron al azar para recibir tratamiento con ceftazidima-amikacina o imipenem durante 10 días. Se registraron la temperatura y fiebre. Se tomaron hemocultivos previo al tratamiento y a las 48 horas en caso de persistencia de fiebre. Se registraron todos los hemocultivos con crecimiento bacteriano.

RESULTADOS: se evaluaron 31 pacientes, de 17 a 61 años de edad (promedio de 33.6 ± 13.9); 15 pacientes recibieron ceftazidima-amikacina (48.4%) y 16 pacientes imipenem (51.6%). El tiempo promedio de remisión de la fiebre fue de 11.2 ± 16.3 vs 9.6 ± 14.8 horas ($p = 0.6$) en el grupo de ceftazidima-amikacina e imipenem, respectivamente.

CONCLUSIONES: no hubo diferencia en el tiempo de mejoría clínica entre los pacientes tratados con imipenem o ceftazidima-amikacina. Ambos esquemas antimicrobianos fueron igual de eficaces para el tratamiento de la fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: fiebre, neutropenia, antibiótico de amplio espectro.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

³ Servicio de Hematología.

⁴ Servicio de Infectología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 6 de marzo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Juan Carlos De la Cruz Castillejos

jccc_azul@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Cruz-Castillejos JC, Hernández-Fernández C, Alegría-Baños J, Heredia-Vázquez DJ y col. Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):715-722.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1315>

Med Int Méx. 2017 November;33(6):715-722.

Comparison of ceftazidime/amikacin vs imipenem in the treatment of neutropenic fever.

De la Cruz-Castillejos JC¹, Hernández-Fernández C¹, Alegría-Baños J¹, Heredia-Vázquez DJ¹, García-Cañas IE¹, Osorio-Pérez D¹, Reyes-Cetina IL¹, Magdalena-Lara G², Cruz-Rico J³, Tejeda-Romero M³, Vázquez-Zamora C⁴

Abstract

BACKGROUND: Neutropenic fever is one of the major complications of cancer treatment and it is an important cause of morbidity and mortality. It occurs in more than 80% of patients with hematologic malignancies during the first cycle of chemotherapy. Treatment consists on broad-spectrum antibiotics with heterogeneous therapeutic responses.

OBJECTIVE: To determine the average time for disappearance of fever after the administration of the first dose of antibiotics.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, randomized, double blind study was conducted. Patients were randomized to receive treatment with ceftazidime/amikacin or imipenem for 10 days. A record of temperature and fever was kept. Blood cultures prior to treatment and at 48 hours were taken in case of persistent fever. All blood cultures were recorded for bacterial growth.

RESULTS: Were evaluated 31 patients with ages between 17 and 61 years (mean 33.6 ± 13.9). Fifteen patients received ceftazidime/amikacin (48.4%) and 16 patients imipenem (51.6%). The average time of remission of fever was 11.2 ± 16.3 vs 14.8 ± 9.6 hours ($p = 0.6$) for the ceftazidime/amikacin and imipenem group, respectively.

CONCLUSIONS: There was no difference about the time of clinical improvement among patients treated with imipenem or ceftazidime/amikacin. Both antimicrobials schemes were equally effective for the treatment of secondary neutropenic fever chemotherapy.

KEYWORDS: fever; neutropenia; broad-spectrum antibiotic

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

³ Servicio de Hematología.

⁴ Servicio de Infectología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Juan Carlos De la Cruz Castillejos
jccc_azul@hotmail.com

ANTECEDENTES

A pesar de los grandes avances en la prevención y el tratamiento, la fiebre neutropénica sigue

siendo una de las principales complicaciones del tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer y es causa importante de morbilidad.¹ La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia



inducida por la quimioterapia: 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y más de 80% de los que padecen neoplasias hematológicas tendrán fiebre asociada con neutropenia durante el primer ciclo de quimioterapia. La mayoría de los pacientes no tendrá causa infecciosa documentada. Las infecciones clínicamente documentadas ocurren en 20 a 30% de los episodios febriles; los sitios comunes de infección incluyen el tubo gastrointestinal, los pulmones y la piel. La bacteriemia ocurre en 10 a 25% de todos los pacientes, en los que la mayor parte de los episodios ocurrió en el escenario de una neutropenia prolongada y profunda (cuenta absoluta de neutrófilos < 100 neutrófilos/mm³).² Los cultivos deben tomarse durante o inmediatamente después de la exploración física, al menos dos muestras sanguíneas para hemocultivo, ya sea: 1) una muestra obtenida de vena periférica y la otra obtenida de catéter venoso central (preferido); 2) dos muestras obtenidas de dos sitios diferentes de venas periféricas; 3) ambas muestras pueden obtenerse a través de catéter.

Todos los pacientes con fiebre neutropénica deben tratarse empíricamente con antibióticos de amplio espectro ante la sospecha de infección porque el retraso en el tratamiento conlleva alta mortalidad, este enfoque es necesario porque en la actualidad no existen pruebas diagnósticas rápidas, sensibles o específicas para diferenciar causa infecciosa de fiebre, de causas no infecciosas en el paciente con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia.³⁻⁵

El tratamiento inicial se basa en un antibiótico intravenoso, se recomiendan los agentes β -lactámicos antipseudomónicos como cefepime o ceftazidima,⁶⁻⁸ un carbapenémico (imipenem-cilastatina o meropenem) o piperacilina-tazobactam como primera línea.^{9,10} El tratamiento con la combinación de antibióticos intravenosos no se recomienda de rutina. Puede considerarse un agente antipseudomónico combinado con un aminoglucósido,

aunque su administración puede asociarse con mayores efectos adversos, como toxicidad ótica y renal.¹¹⁻¹³

Debido a que no existen estudios que respalden la prescripción del esquema con ceftazidima-amikacina como tratamiento empírico de primera elección en pacientes con fiebre neutropénica, el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del tratamiento con ceftazidima-amikacina comparado contra imipenem durante 10 días en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

El objetivo fue determinar la eficacia del tratamiento con ceftazidima y amikacina comparado con imipenem, administrados durante 10 días para la mejoría clínica, en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia, medido el tiempo promedio en horas para la desaparición de la fiebre después de la administración de la primera dosis del antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo, aleatorizado, longitudinal, prospectivo y doble ciego, efectuado del 1 de mayo al 24 de septiembre de 2014. La población de estudio incluyó a pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México, de cualquier género, con edad entre 17 y 70 años, que tuvieran diagnóstico de malignidad hematológica en tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia con cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 500 cél/mm³ en el frotis de sangre periférica y que tuvieran temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola toma o $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ persistente en un periodo de una hora.

En cada paciente se cuantificó la fiebre mediante termómetro de mercurio en la cavidad oral, en los sujetos en los que se corroboró la fiebre se tomaron muestras para realizar los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría

hemática, química sanguínea, examen general de orina, radiografía de tórax y dos hemocultivos, uno de ellos del catéter venoso central en caso de que el paciente lo tuviera y el otro de sangre periférica. En caso de que el paciente no tuviera catéter venoso central, se tomaron las muestras de dos sitios diferentes de accesos venosos periféricos. Se realizaron nuevos controles de hemocultivos a las 48 horas si el paciente continuaba con fiebre y estudios de control al concluir el esquema antibiótico.

Distribución al azar

La muestra se distribuyó al azar por saculación en dos grupos, al grupo 1 se le asignó el tratamiento con ceftazidima-amikacina. La ceftazidima se administró a dosis de 1 g cada 8 horas y la amikacina a dosis de 1 g cada 24 horas, ambas por vía intravenosa. Al grupo 2 se le asignó el tratamiento con imipenem a dosis de 1 g intravenoso cada 8 horas; en ambos grupos el tratamiento se administró por un periodo de 10 días. Todos los medicamentos fueron preparados y envasados por el centro de mezclas del hospital.

Análisis estadístico

Se comparó el promedio de tiempo de desaparición de la fiebre entre los grupos y los promedios de las variables secundarias mediante la prueba U de Mann-Whitney. Además, se compararon los promedios de las variables secundarias en cada uno de los grupos antes y después de administrado el tratamiento mediante la prueba t para muestras pareadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos se capturaron y analizaron con el programa IBM SPSS versión 19 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes y se registraron las características basales (**Cuadro 1**), 15 se asignaron

Cuadro 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (n = 31)

Mujeres, número total (%)	9 (29)
Edad, intervalo (promedio)	17-61 (33.6)
Diagnóstico, número total (%)	
LLA 1	2 (6.5)
LLA 2	6 (19.4)
LMA 1	1 (3.2)
LMA 2	4 (12.9)
LMA 3	3 (9.7)
LMA 4	3 (9.7)
LMA 5	2 (6.5)
Linfoma no Hodgkin	1 (3.2)
LLA pre B	6 (19.4)
LMC en fase blástica	1 (3.2)
Mieloma múltiple	2 (6.5)
Leucocitos (cél/mm ³)	2127.2 ± 7935
Neutrófilos (cél/mm ³)	122.81 ± 163.4
Hemoglobina, g/dL	8.9 ± 2.6
Plaquetas, cél/mm ³	5766.8 ± 22102.4
Creatinina, mg/dL	0.7 ± 0.1
Nitrógeno ureico, mg/dL	13.9 ± 5.07
TFG estimada, mL/min	125.09 ± 34.7
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.4
Bilirrubina total, mg/dL	0.7 ± 0.4
TGO, UI/L	28.7 ± 18.6
TGP, UI/L	66.21 ± 86.9

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloblástica crónica; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámica pirúvica.

al grupo 1 y recibieron tratamiento con ceftazidima y amikacina (48.4%) y 16 pacientes se asignaron al grupo 2 y fueron tratados con imipenem (51.6%).

Los exámenes de laboratorio al inicio de tratamiento entre ambos grupos fueron similares, únicamente con diferencia en la cifra de leucocitos (**Cuadro 2**). Se tomaron hemocultivos a los 31 pacientes del estudio y sólo en 20 pacientes

Cuadro 2. Características al inicio del estudio de los pacientes totales y por grupo

Parámetro	Total	Grupo 1	Grupo 2
Leucocitos (cél/mm ³)	2127.2 ± 7935	4080.6 ± 11264	296.06 ± 331.11
Neutrófilos (cél/mm ³)	122.81 ± 163.4	153 ± 128.9	94.44 ± 190.1
Hemoglobina, g/dL	8.9 ± 2.6	10.2 ± 1.9	7.8 ± 2.6
Plaquetas, cél/mm ³	5766.8 ± 22102.4	11024.33 ± 31371.03	857.2 ± 2270.1
Creatinina, mg/dL	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Nitrógeno ureico, mg/dL	13.9 ± 5.07	16.3 ± 5.05	11.53 ± 3.94
TFG estimada, mL/min	125.09 ± 34.7	124 ± 34.3	126.6 ± 37.3
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.3
Bilirrubina total, mg/dL	0.7 ± 0.4	0.65 ± 0.3	0.8 ± 0.5
TGO, UI/L	28.7 ± 18.6	25.8 ± 22.4	33.8 ± 8.3
TGP, UI/L	66.21 ± 86.9	66.78 ± 108.6	65.20 ± 31.9

se registró crecimiento bacteriano (64.5%). El **Cuadro 3** muestra los microorganismos aislados.

Se compararon las características basales y al final del tratamiento entre ambos grupos, sólo se encontraron diferencias en las cifras plaquetarias, que fueron mayores al término del estudio en ambos grupos (**Cuadros 4 y 5**).

Se comparó el tiempo promedio en horas para la desaparición de la fiebre después de la primera dosis de antibiótico; el promedio fue de

11.2 ± 16.3 horas en el grupo 1 vs promedio de 9.6 ± 14.8 horas (p = 0.6) en el grupo 2, lo que no fue estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia puede ser la única manifestación de una infección porque las manifestaciones clínicas típicas habitualmente están ausentes.¹ La ausencia de neutrófilos, las interrupciones en las barreras mucosas y la piel, los cambios en la microbiología local y la administración irracional de antibióticos predispone a los pacientes a infecciones; en los que los signos y síntomas clásicos no están presentes y la fiebre puede ser la única manifestación.¹⁴ En ningún paciente de nuestro estudio se logró identificar el foco infeccioso únicamente por interrogatorio y exploración física.

En la bibliografía internacional se reportan tasas de crecimiento microbiológico en los hemocultivos hasta de 31% en pacientes con malignidades hematológicas, lo que contrasta con la tasa de crecimiento microbiológico de 64.5% encontrada en los pacientes de nuestro estudio. Esta diferencia podría explicarse por el uso de catéter venoso central en nuestra pobla-

Cuadro 3. Microorganismos aislados en los hemocultivos

Microorganismo aislado	Número de casos (%)
<i>Escherichia coli</i>	5 (16.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (9.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (6.5)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (6.5)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (3.2)
<i>Aeromonas caviae</i>	1 (3.2)
<i>Cedaceae neteri</i>	1 (3.2)
<i>Eikinella corrodens</i>	1 (3.2)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (3.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (3.2)

Cuadro 4. Parámetros bioquímicos basales y al final del tratamiento del grupo 1

Parámetro	Basal	Final	p
Leucocitos, cél/mm ³	4080.6 ± 11264	2090.6 ± 2751	0.3
Neutrófilos, cél/mm ³	153 ± 128.9		
Hemoglobina, g/dL	10.2 ± 1.9	9.2.2 ± 2	0.3
Plaquetas, cél/mm ³	11024.33 ± 31371.03	113071.4 ± 124328	0.001
Creatinina, mg/dL	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.23	0.3
Nitrógeno ureico, mg/dL	16.3 ± 5.05	10.3 ± 4.4	0.01
TFG estimada, mL/min	124 ± 34.3	115.3 ± 32.27	0.1
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.5	4 ± 0.5	0.8
Bilirrubina total, mg/dL	0.65 ± 0.3	0.6 ± 0.47	0.1
TGO, UI/L	25.8 ± 22.4	TGO 18 ± 9.8	0.3
TGP, UI/L	66.78 ± 108.6	TGP 23.5 ± 17.6	0.6
Temperatura, °C	38.6 ± 0.4		

Cuadro 5. Parámetros bioquímicos basales y al final del tratamiento del grupo 2

Características	Basal	Final	p
Leucocitos (cél/mm ³)	296.06 ± 331.11	1742.6.6 ± 1515.3	0.001
Neutrófilos (cél/mm ³)	94.44 ± 190.1		
Hemoglobina (g/dL)	7.8 ± 2.6	9.6. ± 1.3	0.03
Plaquetas (cél/mm ³)	857.2 ± 2270.1	121,066 ± 136,813.9	0.001
Creatinina (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.4
Nitrógeno ureico (mg/dL)	11.53 ± 3.94	11.7 ± 5.3	0.6
TFG estimada (mL/min)	126.6 ± 37.3	148.0 ± 19	0.1
Potasio (mEq/dL)	3.5 ± 0.3	3.9 ± 0.6	0.1
Bilirrubina total (mg/dL)	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.08	0.5
TGO (UI/L)	33.8 ± 8.3	20 ± 16.9	0.3
TGP (UI/L)	65.20 ± 31.9	46.6 ± 11.3	0.6
Temperatura (°C)	38.8 ± 0.5		

ción de estudio y por la escasa prescripción de antibióticos profilácticos.¹

Se ha descrito, desde hace 40 años, la variación del espectro epidemiológico de bacterias aisladas de pacientes con fiebre neutropénica. En los decenios de 1960 y 1970, las bacterias gramnegativas eran los patógenos predominantes, a partir de 1980, las bacterias grampositivas fueron

los patógenos aislados que predominaron en los hemocultivos. En la actualidad se reporta una tendencia hacia el predominio de aislamiento en los hemocultivos de bacterias gramnegativas.^{1,4,15} Esta misma tendencia se encontró en nuestro estudio, en el que predominaron las bacterias gramnegativas como principales patógenos aislados en pacientes con fiebre neutropénica de nuestro estudio.



El cambio de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* como principales microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con fiebre neutropénica de nuestro estudio difirió de *Staphylococcus coagulasa* negativo como principal microorganismo aislado en hemocultivos reportados en la bibliografía internacional.² Las recomendaciones en el tratamiento de las guías actuales de diferentes organizaciones en todo el mundo estipulan que los pacientes con fiebre neutropénica en alto riesgo de complicaciones deben recibir monoterapia con esquema de antibióticos intravenosos con alguno de los siguientes fármacos: imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o una cefalosporina antipseudomónica de espectro extendido, como cefepima o ceftazidima.^{7-10,16}

En nuestro estudio se comparó imipenem, como una de las alternativas terapéuticas recomendada por guías internacionales contra la combinación ceftazidima-amikacina que en nuestro hospital es el tratamiento de primera elección. En la comparación entre grupos de la eficacia (medida como horas de fiebre después de la primera dosis de alguno de los esquemas terapéuticos), el grupo que recibió imipenem tuvo menos horas de fiebre (9.6 ± 14.8 horas) comparado con el grupo de pacientes que recibió la combinación de ceftazidima-amikacina (11.2 ± 16.3 horas), aunque sin diferencia estadística.

El tiempo de mejoría clínica en cada grupo después de la administración de la primera dosis de medicamento no mostró diferencia estadística. El promedio de temperatura entre grupos tampoco difirió. Nuestro estudio tiene limitaciones, como el tamaño de la muestra y que se realizó en un solo centro hospitalario.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con ceftazidima-amikacina es tan eficaz como el tratamiento con imipenem en pacientes con fiebre neutropénica asociada con quimioterapia.

REFERENCIAS

1. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5: v252-6.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
4. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
5. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
6. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st Century. *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
7. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13(1):165-176.
8. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient *Am J Med* 1996;100:835-895.
9. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990;162:981-3.
10. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.
11. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Feb;39(2):445-52.
12. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51.
13. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, George D, et al. Multicenter randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87:287S-282S.

14. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 Jul;14(7):882-913.
15. Chindaprasit J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1115-9.
16. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003038.

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.

Dorixina-TMR[®]

Clonixinato de lisina, Tramadol

TU MEJOR RESPUESTA
ANTE EL DOLOR

- **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





Validación de cinco pulsioxímetros

Sánchez-Pérez EA¹, Lozano-Nuevo JJ², Huerta-Ramírez S³, Cerda-Téllez F⁴, Mendoza-Portillo E⁵

Resumen

ANTECEDENTES: la pulsioximetría estima la saturación arterial de oxígeno mediante la absorción de un haz de luz infrarroja por la oxihemoglobina.

OBJETIVO: determinar la validez y la confiabilidad interinstrumento de cinco pulsioxímetros comúnmente usados en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal, analítico, realizado del 1 de enero de 2015 al 30 de octubre de 2016, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con línea arterial para toma de gasometría y se midió simultáneamente la saturación de oxígeno con cinco pulsioxímetros de uso habitual. Se determinaron medianas y porcentajes de los cinco pulsioxímetros entre sí mediante prueba de Friedman.

RESULTADOS: se incluyeron 101 pacientes, 63 hombres y 38 mujeres. Se encontró similitud en las mediciones realizadas por cada pulsioxímetro con $p = 0.08$; todos los oxímetros se correlacionaron de manera positiva contra la prueba patrón de referencia (correlación de Pearson). Oxímetro 1: $r = 0.90$; oxímetro 2: $r = 0.64$; oxímetro 3: $r = 0.57$; oxímetro 4: $r = 0.84$ y oxímetro 5: $r = 0.89$; el área bajo la curva mostró oxímetro 1 (0.89), oxímetro 2 (0.88), oxímetro 3 (0.87), oxímetro 4 (0.83), oxímetro 5 (0.85) con $p < 0.05$.

CONCLUSIONES: el pulsioxímetro número 1 muestra el mejor rendimiento comparado con la gasometría. Al comparar los oxímetros entre sí el rendimiento es igual.

PALABRAS CLAVE: pulsioxímetros, gasometría de una línea arterial.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):723-729.

Validation of five pulse oximeters.

Sánchez-Pérez EA¹, Lozano-Nuevo JJ², Huerta-Ramírez S³, Cerda-Téllez F⁴, Mendoza-Portillo E⁵

Abstract

BACKGROUND: Pulse oximetry estimates the arterial oxygen saturation by absorption of an infrared light beam by oxyhemoglobin.

OBJECTIVE: To determine the intraclass validity and reliability of five pulse oximeters commonly used in clinical practice.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional analytical study was done from January 1st 2015 to October 30 2016, including patients

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna. UNAM.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna. UNAM.

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

⁴ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco (SSCDMX), Ciudad de México.

⁵ Médica adscrita al servicio de UCIA, Hospital General Rubén Leñero (SSCDMX), Ciudad de México.

Recibido: 19 de marzo 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. José Juan Lozano Nuevo
memaxa@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Pérez EA, Lozano-Nuevo JJ, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Mendoza-Portillo E. Validación de cinco pulsioxímetros. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):723-729.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1334>

over 18 years old, with arterial line for blood gas sample and simultaneously oxygen saturation was measured with 5 pulse oximeters commonly used. Medians and percentages of the 5 pulse oximeters were determined by Friedman's test

RESULTS: There were included 101 patients, 63 men and 38 women, with similarity in the measurements performed by each pulse oximeter with $p = 0.08$; all oximeters were positively correlated against the standard gold test (Pearson's correlation). Oximeter 1: $r = 0.90$; oximeter 2: $r = 0.64$; oximeter 3: $r = 0.57$; oximeter 4: $r = 0.84$ and oximeter 5: $r = 0.89$. The area under the curve showed oximeter 1 (0.89), oximeter 2 (0.88), oximeter 3 (0.87), oximeter 4 (0.83), oximeter 5 (0.85) with $p < 0.05$.

CONCLUSIONS: The pulse oximeter number 1 shows a better performance when compared to the gasometry. When the oximeters are compared to each other the performance is the same.

KEYWORDS: pulse oximeter; gasometry of one arterial line

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna. UNAM.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna. UNAM.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán (SSCDMX), Ciudad de México.

⁴ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco (SSCDMX), Ciudad de México.

⁵ Médica adscrita al servicio de UCIA, Hospital General Rubén Leñero (SSCDMX), Ciudad de México.

Correspondence

Dr. José Juan Lozano Nuevo

memaxa@yahoo.com

ANTECEDENTES

El principio fundamental del funcionamiento del pulsioxímetro se basa en la ley de Lambert-Beer-Bouguer y consiste en medir la absorción de un haz de luz infrarroja por la oxihemoglobina cuando aquel atraviesa un lecho vascular arterial pulsátil. La oximetría es un método simple y no invasivo, se basa en el análisis espectrofotométrico de luz transmitida y absorbida por la hemoglobina, combinado con la pletismografía. La luz visible tiene una longitud de onda entre 400 y 700 nanómetros (nm), la luz ultravioleta tiene una longitud de onda menor a 400 nm y una mayor de 700 nm corresponde a luz infrarroja. El oxímetro de pulso emite luz con dos longitudes de onda, el de la hemoglobina oxigenada (O_2Hb) y el de la no oxigenada o reducida (RHb); estas diferencias son máximas en la región roja e infrarroja del espectro. A una longitud de onda de 660 nm, la luz roja se absorbe más por la hemoglobina reducida (RHb) y, a 940 nm, la luz infrarroja

se absorbe más por la hemoglobina oxigenada (O_2Hb). Estas luces de diferente longitud de onda se pasan a través del árbol arterial y el porcentaje de O_2Hb y RHb es determinado por el foto-detector. El incremento de longitudes de onda en el rango de 60 a 940 nm aumenta la exactitud. La exactitud de los pulsioxímetros comerciales no es de 100%, se obtiene por extrapolación y tiene generalmente 2 a 3% de fallo. La calidad de las mediciones de saturación de la presión de oxígeno arterial (SpO_2) depende de la aplicación correcta y del tamaño del sensor, de una circulación adecuada en el sitio en donde está el sensor y de la exposición a la luz ambiental.

La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) certifica la precisión y exactitud de los oxímetros de pulso cuando la desviación estándar de las diferencias es menor a 3% de los valores de saturación entre 70 y 100% en sujetos sanos expuestos a mezclas hipóxicas con saturaciones



mayores a 80%. El monitoreo de la saturación de la oxihemoglobina (SatO_2) se usa en sujetos con insuficiencia respiratoria y enfermos en estado crítico o anestesiados.

¿Pueden los pulsioxímetros utilizados en la Ciudad de México tener sensibilidad y especificidad suficientes para discriminar de manera adecuada la saturación arterial de oxígeno en comparación con una gasometría tomada de una línea arterial (prueba estandarizada)?

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico, realizado del 1 de enero de 2015 al 30 de octubre de 2016, con muestreo intencional no probabilístico para establecer la confiabilidad de 5 pulsioxímetros comparados contra el patrón de referencia (gasometría de una línea arterial). Se incluyeron 101 pacientes estables mayores de 18 años (38 mujeres y 63 hombres), con media de edad de 44.5 ± 8.3 años, atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva y el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, sin manejo invasivo de la vía aérea, que contaran con línea arterial y previo consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con administración reciente (menos de seis horas) de broncodilatadores.

De acuerdo con la guía SEPAR y con el paciente en decúbito supino y sin medicación broncodilatadora u oxígeno suplementario una hora previa a la toma de la muestra, y hasta presentar homogeneidad de la lectura, procedimos a la toma de muestra de catéter de línea arterial previa infusión de 0.5 a 1 mL de solución heparinizada y posteriormente obtuvimos muestra con jeringa de 1 mL impregnada de heparina de bajo peso molecular, se verificó que no quedarán residuos de aire dentro de la jeringa, transportamos la muestra al analizador de gases GEM

Premier 3000 IL Warfan® en los siguientes 10 a 15 minutos. De manera simultánea a la toma de gasometría colocamos en cada uno de los dedos de la mano el dispositivo dedal por tres minutos en el siguiente orden:

1. Modelo MC300C1C Beijing Choice Electronic®. Dedo 5.
2. Oxímetro de dedo-pulso marca Zondan modelo ZON-A5®. Dedo 4.
3. Pulsioxímetro marca Rossmax modelo SB200®. Dedo 3.
4. Oxímetro marca Homecare modelo FPX-033®. Dedo 2.
5. Oxímetro digital adulto gráfico MCA de medimetrics SpO_2 . Dedo 1.

Análisis estadístico

El análisis de datos y gráficos se hizo con el programa SPSS versión 22.0. Se usó estadística descriptiva para las variables sociodemográficas, utilizando medidas de tendencia central: mediana por la distribución de las variables numéricas o frecuencias y porcentajes para las variables nominales, con sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar), determinamos las medianas de saturación de los cinco dispositivos; se valoraron las diferencias entre cada uno de ellos mediante la prueba de Friedman. Para la prueba de hipótesis se realizó correlación de Pearson para variables cuantitativas valorando validez y confiabilidad mediante la determinación de la sensibilidad y especificidad, así como la construcción de curvas ROC dicotomizando la variable SatO_2 de la gasometría arterial con punto de corte de 90% (correlación de PaO_2 60 mmHg). Consideramos el margen máximo de $p < 0.05$ de error alfa para establecer diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Una vez hechas las pruebas no paramétricas y las correcciones pertinentes se observó que los resultados eran consistentes (**Figura 1**).

El **Cuadro 1** muestra la validación de los datos.

Se determinaron medianas y porcentajes de los cinco pulsioxímetros entre sí mediante prueba de Friedman para determinar diferencias entre cada uno de ellos; se demostró consistencia e igualdad en las lecturas incluyendo sus intervalos de confianza a 95%; sin mostrar ventajas ni inconsistencias. Oxímetro 1 = 94.41 ± 5.59 , oxímetro 2 = 90.20 ± 9.8 , oxímetro 3 = 89.66 ± 10.34 , oxímetro 4 = 89.52 ± 0.48 , oxímetro 5 = 90.39 ± 9.61 con $p = 0.08$ (**Cuadro 2**).

Todos los oxímetros se correlacionaron de manera positiva contra la prueba patrón de referencia

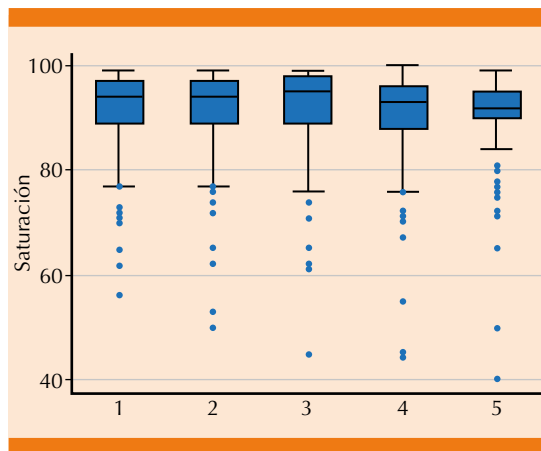


Figura 1. Intervalos de confianza de las medianas de medición de cinco pulsioxímetros.

Cuadro 1. Valores determinados para cada oxímetro

Oxímetro 1	Oxímetro 2	Oxímetro 3	Oxímetro 4	Oxímetro 5
101/101	100/101	99/101	101/101	101/101

(gasometría de línea arterial); el oxímetro 1 modelo MC300C1C Beijing Choice Electronic® mostró una correlación $r = 0.90$ con r^2 de 0.82, $p < 0.001$; el oxímetro 2 marca Zondan modelo ZON-A5® mostró $r = 0.64$ con r^2 de 0.41, $p < 0.001$ influenciado por el no registro del dispositivo en uno de 101 pacientes; el oxímetro 3 marca Rossmax modelo SB200® mostró $r = 0.57$ con r^2 de 0.32, $p < 0.001$ con menor correlación influenciado por el no registro del dispositivo en 2 de 101 pacientes; el oxímetro 4 marca Homecare modelo FPX-033® mostró $r = 0.84$, $r^2 = 0.71$, $p < 0.001$ y el oxímetro 5 digital adulto gráfico MCA de medimetrics SpO₂ con $r = 0.89$, $r^2 = 0.80$, $p < 0.001$ (**Cuadro 3** y **Figura 2**).

Para las pruebas de validación realizamos la determinación de sensibilidad y especificidad, y construcción de curvas ROC y su área bajo la curva (ABC), bajo la premisa de dicotomizar la variable SatO₂ de la gasometría arterial con punto de corte de 90% obteniendo que el oxímetro 1 modelo MC300C1C Beijing Choice Electronic® tuvo mejor sensibilidad y especificidad (sensibilidad: 88%, especificidad: 91%, valor predictivo positivo [VPP]: 77%, valor predictivo negativo [VPN]: 96%) con área bajo la curva (ABC) de 0.89. El oxímetro 2 marca Zondan modelo ZON-A5® tuvo sensibilidad 88%, especificidad 89%, VPP 74%, VPN 96% y ABC de 0.88, a diferencia del oxímetro 3 pulsioxímetro marca Rossmax modelo SB200® que mostró sensibilidad 88%, especificidad 86%, VPP 70%, VPN 96% y ABC de 0.87. El oxímetro 4 Homecare modelo FPX-033® mostró sensibilidad 85%, especificidad 82%, VPP 61%, VPN 94% y ABC de 0.83 y el oxímetro 5 digital adulto gráfico MCA de medimetrics SpO₂ tuvo sensibilidad 85%, especi-



Cuadro 2. Intervalos de confianza y medianas de cinco pulsioxímetros

Oxímetro 1	Oxímetro 2	Oxímetro 3	Oxímetro 4	Oxímetro 5	p
94.41 ± 5.59	90.20 ± 9.8	89.66 ± 10.34	89.52 ± 10.48	90.39 ± 9.61	0.08

Cuadro 3. Correlación y determinación de cinco pulsioxímetros

Oxímetro	r	r ²	p
1	0.90	0.82	0.0001
2	0.64	0.41	0.0001
3	0.57	0.32	0.0001
4	0.84	0.71	0.0001
5	0.89	0.80	0.0001

ficidad 86%, VPP 69%, VPN 94% y ABC de 0.85. Todos con verosimilitud positiva y verosimilitud negativa satisfactorias en relación con el punto de corte de 90% (**Cuadro 4** y **Figura 3**).

DISCUSIÓN

La medicina es un arte, como lo mencionaba Hipócrates en el siglo V antes de Cristo, pero más que un arte, es la ciencia de la probabilidad y un arte de manejar la incertidumbre, como bien acuñó sir William Osler en el siglo XIX, y esta incertidumbre se extiende no sólo a las actividades preventivas, terapéuticas y de pronóstico, sino también a las diagnósticas y es aquí donde la ciencia florece, tratando de asignar un valor dado a los dispositivos diagnósticos que apoyan o soportan el diagnóstico y, por ende, deben tener validez, reproducibilidad y sobre todo seguridad, condiciones inherentes que en cierta medida cumplen los dispositivos motivo de estudio y, al tener estas características, hacen que su uso sea de manera general, como en el caso de los pulsioxímetros, pero, a pesar del uso tan difundido de los pulsioxímetros, no se encontraron estudios relevantes de la variabilidad intraclase y la confiabilidad entre las diferentes marcas comerciales.

Al comparar los cinco pulsioxímetros entre sí no encontramos diferencias entre las mediciones y las medianas entre los cinco dispositivos, con similitud en las medidas, con validez y sólo cambios sutiles que se calcularon mediante técnicas estadísticas, debido a la distribución no paramétrica de los resultados con valor $p = 0.08$, por lo que se concluye que no hay superioridad entre uno y otros, pero ¿qué vali-

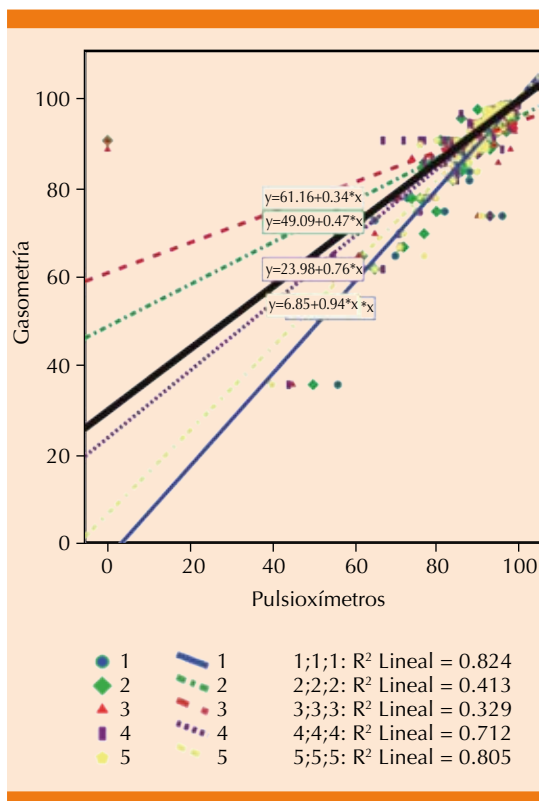


Figura 2. Gráfica de dispersión que compara los resultados de las lecturas de SatO₂ de cinco pulsioxímetros analizados contra los resultados de la lectura de la gasometría arterial.

Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad de los cinco pulsioxímetros

Oxímetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	V(+)	V(-)
1	88	91	77	96	0.89	9.78	0.13
2	88	89	74	96	0.88	8	0.13
3	88	86	70	96	0.87	6.29	0.14
4	85	82	61	94	0.83	4.72	0.18
5	85	86	69	94	0.85	6.07	0.17

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ABC: área bajo la curva; V(+): verosimilitud positiva; V(-): verosimilitud negativa.

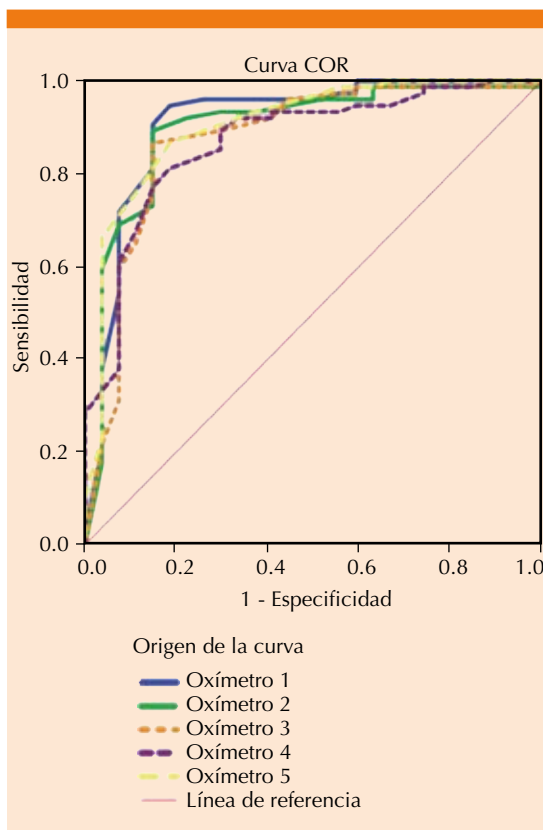


Figura 3. Curvas ROC de cinco pulsioxímetros analizados contra gasometría arterial.

da la confiabilidad de cada dispositivo? En la bibliografía se comentan los resultados concernientes a la correlación entre el porcentaje de saturación de oxígeno arterial y la presión arterial de oxígeno alveolar con valores rela-

cionados entre 90 y 91% que corresponderían a un valor promedio < 60 mmHg, diagnóstico suficiente de insuficiencia respiratoria tipo 1, que es más común en la insuficiencia respiratoria aguda y que tomamos de base en este trabajo; las pruebas de sensibilidad y especificidad obviamente se hacen con base en una variable dicotómica continua; en este estudio validamos los dispositivos con base en la saturación de oxígeno arterial de 90% a la altura de la Ciudad de México (2255 metros sobre el nivel del mar) dicotomizando la serie dando valor $\leq 90\%$ (0) y valor $> 90\%$ (1), con lo que se obtuvieron resultados definitivos que, a la vez, nos muestran el rendimiento entre cada uno de los dispositivos; en este caso el oxímetro número 1 Modelo MC300C1C Beijing Choice Electronic® tuvo mayor consistencia y validez en las pruebas que los otros cuatro dispositivos, aunque los cinco tuvieron áreas bajo la curva mayores de 0.87, pero esto no se vio reflejado en una superioridad estadística de ese dispositivo ($p = 0.08$). Hubo falla de dos dispositivos (oxímetros 2 y 3) que durante la recolección de datos no marcaron dato alguno en una y dos ocasiones, respectivamente; lo que a la postre daría una correlación relativamente baja de esos oxímetros; sin embargo, esto tampoco se vio reflejado en el significado estadístico ($p < 0.001$).

Esto implica que no hay inferioridad con la gasometría arterial, lo que da validez a nuestro contraste de hipótesis; como comentamos an-



teriormente, las características de fabricación y control de calidad muy probablemente estén afectadas por la falta de registro de algunos dispositivos que en nuestro estudio se reflejó en la correlación de los dispositivos 2 y 3.

¿Qué tanto equivaldrían las mediciones obtenidas por los pulsioxímetros en relación con la gasometría arterial como para que a la larga la SatO_2 de una gasometría pudiera ser reemplazada por la SatO_2 de los oxímetros a fin de dar mayor fineza y despejar definitivamente la duda respecto de cuál es el más confiable?

Cabe la probabilidad de manejar otras variables en estudios posteriores que no fueron tema de estudio, pero sí lo serán en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La mayor consistencia y reproducibilidad en los resultados obtenidos muestran al oxímetro número 1 como el de mejor rendimiento en relación con los otros cuatro oxímetros estudiados; no hay disminución en el rendimiento diagnóstico de los cinco oxímetros en general.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Herranz GP. Oximetría de pulso. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66 (3):160-169.
- Tremper KK, Baker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:98-108.
- Collins VJ. Vigilancia del estado fisiológico del paciente anestesiado. En: Collins VJ. *Anestesiología*. México: Nueva Editorial Interamericana, 1983;52-55.
- Meza Contreras LG, Llamasa RLE, Cevallos SP. Diseño de procedimientos para la calibración de pulsioxímetros. *Scientia et Technica Año XIII, No 37*. 2007. Universidad Tecnológica de Pereira, 2007;491-496.
- Tremper KK, Baker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:98-108.
- Mendelson Y, Cheung PW, Neuman MR, Fleming DG, Cahn SD. Spectrophotometric investigation of pulsatile blood flow for transcutaneous reflectance oximetry. *Adv Exp Med Biol* 1983;59:93-102.
- Chittock DR, Ronco J, Russell JA. Monitoring of oxygen transport and oxygen consumption. In: Tobin MJ. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. McGraw-Hill 1998;317-343.
- Campos Canton I, Martínez Garza I, Rodríguez López PC. Instrumentación virtual de un pulsioxímetro. Disponible en <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/570/57065314.pdf>
- Elizalde JJ, Hernández G, Llach J, et al. Gastric intramucosal acidosis in mechanically ventilated patients: Role of mucosal blood flow. *Crit Care Med* 1998;26:827-832.
- Bickler PE, Feiner JR, Severinghaus JW. Effects of skin pigmentation on pulse oximeter accuracy at low saturation. *Anesthesiology* 2005;102(4):715-9.
- Tivedi NS, Ghouri AF, Lai E, Shah NK, Barker SJ. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation a comparison of seven models. *J Clin Anesth* 1997;9(3):184-8.
- Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, Maier WR, Philip JH, Seeman RG. Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA* 1986;256:1017-1020.
- Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. *J Clin Monit* 1986;2:270-288.
- Jovanov E, Price J, Raskovic D, Kavi K, Martin T, Adhams R. Wireless Personal Area Networks in Telemedical Environment. *Proceedings of the IEEE EMBS International Conference on Information Technology Applications in Biomedicine, 2000*;74-78.
- Mejía Aranguré JM, Fajardo Gutiérrez A, Gómez Delgado A, Cuevas Urustiegui ML y col. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Méd Hosp Infantil Méx* 1995;52:381-391.
- Hernández DM, Garduño Espinoza J, Hernández Sierra JF, Fajardo Gutiérrez A, Mejía Aranguré JM. Clasificación en niveles de los estudios de investigación clínico-epidemiológicos. *Rev Invest Clín* 1998;50:79-86.
- Normativas SEPAR. Normativa sobre la gasometría arterial. Grupo de Trabajo de la SEPAR para la práctica de la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol* 1998;34:142-153 R. Rodríguez-Roisín
- Torre-Bouscolet L, et al. Oxímetro de pulso de "de bolsillo" en la Ciudad de México. *Rev Inv Clín* 2006;58(1):28-33.

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





Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, actividad lúpica y evolución

Barahona-López DM¹, Sánchez-Sierra LE¹, Matute-Martínez CF¹, Barahona-López IA², Perdomo-Vaquero R^{3,4}, Erazo-Trimarchi G^{3,5}

Resumen

ANTECEDENTES: el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria de origen multifactorial en la que se afectan múltiples órganos.

OBJETIVO: establecer las principales características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados en el servicio de Medicina Interna, las causas de ingreso, el grado de actividad de la enfermedad y la evolución posterior a su ingreso al hospital.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, ingresados durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2016 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario de Tegucigalpa, Honduras.

RESULTADOS: se estudiaron 78 pacientes del sexo femenino y 5 masculinos, con relación aproximada de 16:1; el promedio de ingresos hospitalarios por paciente fue de 1.19. Se encontró un índice MEX-SLEDAI promedio de actividad al ingreso de 7.5 ± 4.6 puntos. El promedio de estancia hospitalaria fue de 12.4 ± 11.7 días, en 61% de los casos la duración de la hospitalización fue mayor de 7 días, en este grupo se encontró un valor promedio de actividad lúpica de 8.5 ± 4.4 puntos. La causa más frecuente de ingreso hospitalario fue la actividad de la enfermedad (58%), seguida de procesos infecciosos (24%).

CONCLUSIONES: el lupus eritematoso sistémico se diagnostica comúnmente en pacientes jóvenes principalmente del sexo femenino; sin embargo, cuando afecta a pacientes masculinos, la actividad de la enfermedad suele ser más severa. La actividad lúpica fue la principal causa de ingreso.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico, actividad lúpica, enfermedades autoinmunitarias.

¹ Doctor en Medicina y Cirugía.

² Médico en Servicio Social.

³ Docente titular.

⁴ Coordinación de la carrera de Medicina y Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: 21 de marzo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Daniel Martín Barahona López
daniel200706@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Barahona-López DM, Sánchez-Sierra LE, Matute-Martínez CF, Barahona-López IA y col. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, actividad lúpica y evolución. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):730-738.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1336>



Med Int Méx. 2017 November;33(6):730-738.

Hospitalization in systemic lupus erythematosus: causes, lupus activity and evolution.

Barahona-López DM¹, Sánchez-Sierra LE¹, Matute-Martínez CF¹, Barahona-López IA², Perdomo-Vaquero R^{3,4}, Erazo-Trimarchi G^{3,5}

Abstract

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune pathology of multifactorial etiology where multiple organ involvement occurs.

OBJECTIVE: To establish the main characteristics of patients with systemic lupus erythematosus treated at Internal Medicine service, their causes of entering, degree of disease activity and evolution posterior to hospitalization.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive and retrospective study of patients diagnosed with systemic lupus erythematosus admitted during the period from January 1st 2013 to June 30 2016 at the Internal Medicine Service of the Hospital Universitario de Tegucigalpa, Honduras.

RESULTS: We studied 78 female and 5 male patients, establishing a ratio of approximately 16:1, the average hospital admission per patient was 1.19. We found an average MEX-SLEDAI of activity at the entrance of 7.5 ± 4.6 points. The average hospital stay was 12.4 ± 11.7 days, in 61% of cases duration of more than 7 days was presented, in this group an average value of lupus activity of 8.5 ± 4.4 points was found. The most frequent cause of hospital admission was the activity of the disease (58%), followed by infectious processes (24%).

CONCLUSIONS: Systemic lupus erythematosus is commonly diagnosed in young female patients, but when it occurs in male patients, the disease activity is usually more severe. Lupus activity was the main cause of hospitalization.

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus; lupus activity; autoimmune diseases

¹ Doctor en Medicina y Cirugía.

² Médico en Servicio Social.

³ Docente titular.

⁴ Coordinación de la carrera de Medicina y Cirugía.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Correspondence

Dr. Daniel Martín Barahona López
daniel200706@hotmail.com

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria de origen multifactorial en la que se afectan múltiples órganos.¹ Ésta es una de las enfermedades autoinmunitarias más comunes

en la población con incidencia de un caso por cada 2500 habitantes;² es más común en el sexo femenino con relación estimada de 9 mujeres por cada hombre;³ esta enfermedad tiene un espectro de manifestaciones bastante amplio en las que pueden afectarse diversos órganos.⁴

Las pruebas de laboratorio permiten la evaluación complementaria del paciente, la confirmación del diagnóstico, la estimación de severidad de la enfermedad, además de facilitar el pronóstico y seguimiento del paciente.⁵ El diagnóstico se basa en criterios definidos por el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group* (SLICC), publicados en 2012, que sustituyeron a los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997.⁶ Debido al daño que produce la enfermedad a nivel sistémico y de órganos en específico, se han usado diferentes escalas para su evaluación, el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) es una escala de actividad de la enfermedad que permite evaluar la actividad de la misma en los últimos diez días a través de variables clínicas y de laboratorio,⁷ debido a los costos económicos que conlleva su realización en 1992 un grupo de investigadores mexicanos decidió no tomar algunas variables de laboratorio creando la escala MEX-SLEDAI, que es un índice modificado de menor costo.⁸ El tratamiento de la enfermedad se basa en la severidad de las manifestaciones de la misma, el primer escalón de tratamiento es la administración de fármacos antipalúdicos y antiinflamatorios no esteroides (AINE); actualmente existen nuevos fármacos disponibles, como belimumab y nuevas terapias que están en fase de estudio, como epratuzumab, rontalizumab y atacicept.^{9,10}

El objetivo de este estudio fue establecer las principales características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados en el servicio de Medicina Interna, las causas de ingreso, el grado de actividad de la enfermedad y la evolución posterior a su ingreso en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, ingresados del 1 de enero de 2013 al 30 de ju-

nio de 2016 al servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario de Tegucigalpa, Honduras.

Según los criterios de inclusión al estudio se analizaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, ingresados al servicio de Medicina Interna, con diagnósticos según el CIE-10: M32.0, M32.1, M32.8 y M32.9, se verificó que los expedientes estuvieran disponibles en el departamento de archivo del hospital. Se excluyeron del estudio los expedientes clínicos no disponibles en el departamento de archivo del hospital, con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo o no concordante y de pacientes pediátricos. El instrumento de datos consistió en 108 preguntas de las que 65 fueron cerradas y 43 abiertas, que incluyeron datos sociodemográficos (sexo, edad, procedencia) y clínicos (tiempo de evolución, criterios diagnósticos, afectación por órganos y sistemas, cálculo del índice de actividad modificado, tratamiento recibido, causa del ingreso y evolución).

Se analizaron las variables cuantitativas y cualitativas de los resultados del trabajo, con frecuencias, medias y variancias en función de determinar valores y tendencias de las variables en el grupo de estudio, para el análisis comparativo se utilizó la prueba χ^2 , prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney según correspondiera, se estableció un valor para significado estadístico $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete Epi-Info versión 7.2.0.1 y se complementó con los programas Microsoft Word®, Microsoft Excel® y Microsoft PowerPoint® para la elaboración de resultados.

Aspectos bioéticos

Se solicitó autorización al Comité de Ética e Investigación Biomédica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras para realizar el estudio. Se aseguró



la confidencialidad y no divulgación de los datos personales de cada paciente a fin de no provocar algún tipo de daño a su integridad como ser humano o a sus derechos como paciente.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 285 pacientes (421 ingresos), de éstos se excluyeron 202 casos por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio, con lo que se obtuvo una muestra de 83 pacientes con 99 ingresos hospitalarios durante ese tiempo. Se estudiaron 78 (94%) pacientes del sexo femenino, se obtuvo así una relación aproximada de 16 mujeres por cada hombre, el promedio de ingresos hospitalarios por paciente fue de 1.19 (el promedio de ingresos por sexo fue de 1.17 en mujeres y de 1.6 en hombres). Según el periodo de ingreso se registraron 25 hospitalizaciones (25%) durante 2013, 28 (28%) durante 2014, 35 (35%) durante 2015 y 11 (11%) durante el periodo abarcado del año 2016 (**Figura 1**).

La procedencia de los pacientes fue principalmente del departamento de Francisco Morazán con 51 pacientes (61%), seguido de Choluteca con 8 (9.6%), El Paraíso con 5 (6%), Olancho con 4 (4.8%), La Paz con 4 (4.8%), Comayagua con 3 (3.6%), Valle con 2 (2.4%), Intibucá con 2 (2.4%), Cortés con 1 (1.2%), Ocotepeque con 1 (1.2%) y La Paz con 1 (1.2%); el municipio con

mayor procedencia de pacientes fue el Distrito Central (departamento de Francisco Morazán) con 45 (54%). **Figura 2**

Dentro del periodo de estudio 33 (40%) de los 83 pacientes iniciaron con la enfermedad. La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad fue 27.4 años, su diagnóstico fue más frecuente en el grupo de edades comprendidas entre 20 y 29 años con 34 (41%) pacientes, seguido del grupo de 10 a 19 años con 20 (24%) y 30 a 39 años con 15 (18%) casos. La edad promedio de ingreso hospitalario fue de 31.5 años, según intervalos de edades, el grupo con más ingresos fue de 20-29 años con 37 (37%), seguido de 30-39 años con 33 (33%), menores de 20 años con 12 (12%) y 40-49 años con 11 (11%) casos (**Figura 3**).

Se encontró el antecedente de aborto espontáneo en 14 mujeres (18% de pacientes del sexo femenino). El principal síndrome de sobreposición autoinmunitario encontrado fue artritis reumatoide en 5 (6%) pacientes, seguido de dermatomiositis en uno (1.2%) y esclerosis sistémica en otro paciente (1.2%).

Al tomar en cuenta las manifestaciones clínicas de la enfermedad, al ingreso hospitalario las encontradas con más frecuencia fueron citopenias

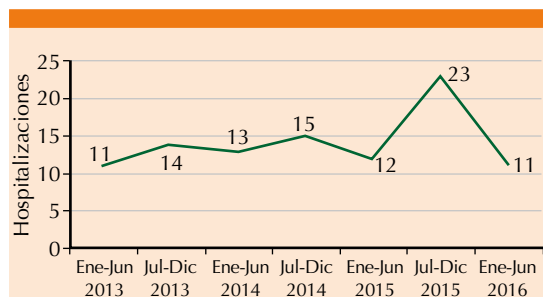


Figura 1. Ingresos a salas de hospitalización por año.

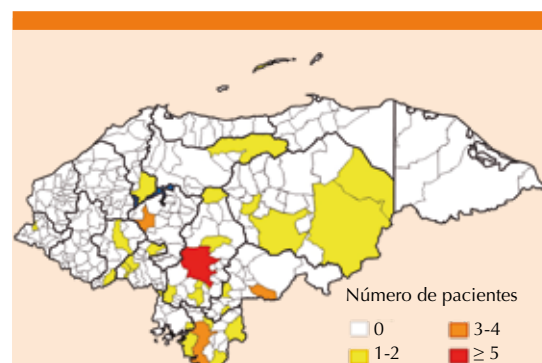


Figura 2. Procedencia de los pacientes ingresados.

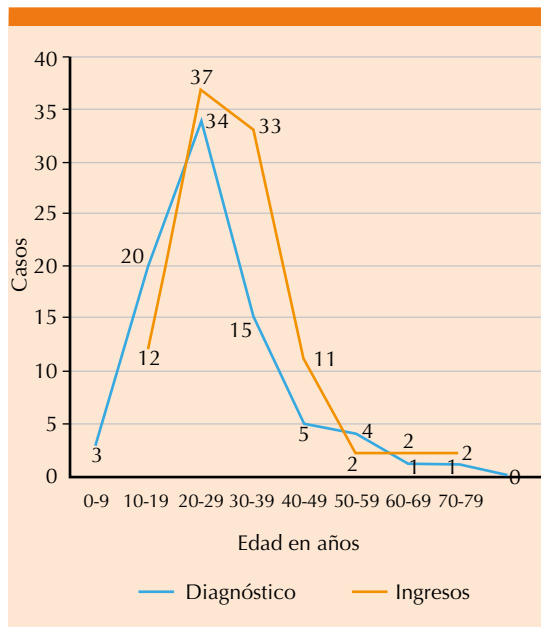


Figura 3. Frecuencia de diagnóstico y hospitalización por edad.

hematológicas con 64 (64.6%) casos, de éstos había anemia en 48 (48.5%), leucopenia en 19 (19%) y disminución del conteo plaquetario en 12 (12%); también se encontraron fotosensibilidad en 40 (40.4%), positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) en 40 (40.4%), artritis en 35 (35.4%), daño renal en 30 (30.3%), de éstos 22 (22%) reportaron proteinuria con 8 (8%) casos en rango nefrótico; lupus eritematoso agudo en 25 (25%), positividad para anticuerpos anti-DNA en 21 (21%), aftas orales en 19 (19%), serositis en 17 (17%), lupus eritematoso crónico en 13 (13%), alteraciones neurológicas en 11 (11%) casos y la existencia de anticuerpos anticardiolipina en 9 casos (9%). Otra alteración encontrada fue la disminución del INR (< 0.5) en 18 casos (18%).

El índice de actividad lúpica según la escala MEX-SLEDAI al ingreso de los pacientes tuvo media de 7.5 ± 4.6 puntos, de éstos en 10

casos (10%) el índice de actividad se encontró entre 0 y 2 puntos (inactividad), 23 (23%) entre 3 y 4 puntos (actividad leve), 19 (19%) entre 5 y 7 puntos (actividad moderada) y en 47 casos (47.5%) ≥ 8 puntos (actividad severa), estos valores de actividad al ingreso fueron en el sexo masculino de 10.5 ± 4.7 puntos y de 7.2 ± 4.5 puntos en las mujeres.

El índice MEX-SLEDAI con actividad severa fue más común en los pacientes del sexo masculino; se encontró en 7 (87.5%) de las 8 hospitalizaciones, mientras que en las hospitalizaciones de pacientes femeninas se encontró en 40 (44%) de los 91 ingresos, en esta relación se encontró significación estadística (razón de momios = 8.93; IC95%, 1.05-75.54; $p = 0.0253$).

En relación con la edad de los pacientes hospitalizados se encontró un índice MEX-SLEDAI de 8.5 ± 3.5 puntos en el grupo de edad de 70 a 77 años, de 7.7 ± 3.9 puntos entre 20 y 29 años y de 7.7 ± 5.5 puntos entre 30 y 39 años (**Cuadro 1**). Se encontraron niveles del sistema de complemento disminuidos en 20 casos (20%), este grupo tuvo un índice MEX-SLEDAI de 9.24 ± 5.0 puntos mientras el grupo con valores de complemento sin disminución tuvo media de 7.0 ± 4.4 puntos, en estos valores hubo significación estadística (razón de momios = 3.59; IC95%, 1.17-11.04; $p = 0.0348$).

Cuadro 1. Actividad lúpica según la escala MEX-SLEDAI por grupo de edad

Grupo de edad (años)	Media
< 20	7.4 ± 5.3
20-29	7.7 ± 3.9
30-39	7.7 ± 5.5
40-49	6.7 ± 3.2
50-59	4.0 ± 2.8
60-69	5.5 ± 4.9
70-79	8.5 ± 3.5



Entre las causas principales de hospitalización, la actividad de la enfermedad predominó en 57 casos (58%), entre estas causas encontramos la nefritis lúpica con 18 casos (18.2%), las citopenias hematológicas con 16 (16.2%), las trombofilias con 7 (7.1%) y las afectaciones cardíacas, vasculíticas o ambas con 6 (6.1%); después de este grupo de enfermedades se encontraron procesos infecciosos en 26 (26.3%), principalmente en las vías respiratorias en 8 (8.1%), vías urinarias en 7 (7.1%), infecciones asociadas con catéteres dialíticos en 4 (4%) e infecciones del aparato gastrointestinal en 4 casos (4%). **Cuadro 2**

El promedio de días intrahospitalarios por ingreso fue 12.4 ± 11.7 días, en relación con el sexo del paciente se encontró estancia hospitalaria promedio de 12.3 ± 11.6 días en mujeres y de 13.8 ± 13.7 días en hombres. En 60 (60.6%) casos la estancia fue mayor a 7 días, este grupo tuvo actividad de 8.5 ± 4.4 puntos, mientras el grupo de 39 pacientes (39.4%) con hospitalización ≤ 7 días tuvo actividad de 5.9 ± 4.5 puntos, estos últimos valores fueron estadísticamente significativos ($p = 0.0016$).

La mortalidad durante el periodo estudiado fue de 3 pacientes (3.6% de las 83 personas de la

Cuadro 2. Causa principal de ingreso hospitalario

Causa	Sistema u órgano afectado	Núm. (%)
Actividad lúpica (57.6%)	Nefritis lúpica	18 (18.2)
	Hemocitopenias	16 (16.2)
	Trombofilias	7 (7.1)
	Afectación cardíaca, vasculítica o ambas	6 (6.1)
	Otro	10 (10.1)
Infecciones (26.3%)	Vías respiratorias	8 (8.1)
	Vías urinarias	7 (7.1)
	Asociadas con catéteres de diálisis	4 (4)
	Aparato gastrointestinal	4 (4)
	Otro	3 (3)

muestra), que corresponden a 3% de ingresos, las causas de estos fallecimientos fueron: enfermedad renal, embolismo pulmonar y choque séptico con foco de entrada enteral.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una de las enfermedades autoinmunitarias de mayor diversidad en términos clínicos y de laboratorio, esto debido a la afectación generalizada de diversos órganos;¹¹, se ha descrito una afectación más grave en pacientes hispanos, afroamericanos y asiáticos en comparación con pacientes de raza caucásica.^{12,13}

Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres en edad fértil entre 20 y 40 años, aunque puede aparecer en cualquier edad;¹⁴ la edad más frecuente al diagnóstico se encontró durante la tercera década de la vida (edades entre 20 y 29 años) con 41%, con relación por sexo de 16 mujeres por cada hombre afectado.

Una mujer embarazada con este diagnóstico tiene mayor riesgo de aborto, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, lupus neonatal y preeclampsia;¹⁵ el antecedente de uno o más abortos se encontró en 18% de las pacientes mujeres. El diagnóstico de dos o más colagenopatías diferenciadas en un mismo paciente no es un fenómeno común;¹⁶ en este estudio la artritis reumatoide fue la más frecuente en los pacientes estudiados con 6%; la sobreposición de estas dos afecciones se conoce como rupus.¹⁷

Las principales alteraciones encontradas fueron las citopenias hematológicas en 64.6% de los casos, la más frecuente fue la anemia, éstas son complicaciones frecuentes y potencialmente graves en el lupus eritematoso sistémico y se producen por diferentes mecanismos, como la destrucción periférica por anticuerpos dirigidos hacia las células sanguíneas, el daño autoinmu-

nitario en la médula ósea, presencia de procesos infecciosos, neoplasias, síndromes mielodisplásicos, incluso pueden ser causadas por toxicidad farmacológica.¹⁸ Otras afectaciones encontradas fueron fotosensibilidad en 40.4%, positividad para anticuerpos antinucleares en 40.4%, artritis en 35.4% y nefritis lúpica en 30.3% de los casos, esta última se considera un factor de pronóstico negativo de morbilidad y mortalidad;¹⁹ su manifestación inicial puede variar desde un hallazgo de anomalías urinarias asintomáticas hasta un síndrome nefrótico, por ello se requiere biopsia renal para establecer el diagnóstico adecuado ante la existencia de alteración en la función renal, en el sedimento urinario o de proteinuria.²⁰

La actividad de la enfermedad lúpica y los procesos infecciosos representan causa importante de morbilidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, esto coloca a esta población de pacientes como uno de los principales grupos hospitalizados entre los pacientes con enfermedades reumatológicas;²¹ las causas de hospitalización encontradas fueron la actividad lúpica en 57.6%, especialmente nefritis lúpica con 18.2% y hemocitopenias con 16.2%; los procesos infecciosos en 26.3%, especialmente infecciones respiratorias y de las vías urinarias con 8.1 y 7.1%, respectivamente. Otras causas no relacionadas directamente con la enfermedad representaron 12.1%.

Un mayor tiempo de evolución de la enfermedad se asocia con la aparición de complicaciones ocasionadas por la misma enfermedad o por los tratamientos prescritos durante este tiempo, debido a esto debe realizarse un seguimiento periódico.¹³ El diagnóstico se basa en los criterios publicados por el SLICC en 2012, que tienen mayor sensibilidad que los anteriores de la ACR (94 frente a 86%), con especificidad similar (92 frente a 93%); para establecer el diagnóstico es necesario que se cumplan cuatro o más criterios con la existencia de un criterio clínico y uno in-

munológico o ante nefritis lúpica confirmada por biopsia con positividad para ANA o anti-DNA.^{6,22}

Es de importancia la medición del daño y la actividad que tiene la enfermedad; para esto se han desarrollado numerosas escalas para la medición global y en cada órgano específico, uno de éstas es el índice SLEDAI, desarrollado en Toronto en 1986 y posteriormente modificado como MEX-SLEDAI con la intención de disminuir costos;⁷ se encontró media de actividad de la enfermedad de 7.5 ± 4.6 puntos, en 10.1% de las hospitalizaciones no se encontró actividad de la enfermedad, mientras que en 47.5% de éstas se encontró actividad severa; hace poco se estudió el papel de la vitamina D como inmunomodulador en la actividad del lupus eritematoso sistémico.²³ Se ha descrito la asociación entre el aumento del grado de actividad lúpica y la gravedad de la enfermedad.²⁴ En este estudio se encontró un MEX-SLEDAI aumentado en los casos de hospitalización con duración mayor a siete días, en relación con el encontrado en el grupo de pacientes hospitalizados por siete o menos días, lo que puede atribuirse a la gravedad del cuadro que tuvieron estos pacientes al ingreso.

En la actualidad se dispone de diversos tratamientos farmacológicos según la afectación que ocurra, desde el uso de protectores solares, la pérdida de peso y el control dietético, la administración de glucocorticoides, antipalúdicos e inmunosupresores, hasta la prescripción de nuevas terapias biológicas, como rituximab y belimumab; también se cuenta con fármacos coadyuvantes, como el ácido acetil salicílico, calcio y vitamina D.^{23,25} En este estudio la mortalidad fue de 3.6% del total de pacientes, la mortalidad del lupus eritematoso sistémico es bimodal, esto debido a que la mayor parte de las muertes durante el inicio de la enfermedad se atribuyen a la actividad lúpica debido a la afectación de órganos específicos, como el



riñón, pero, con el paso del tiempo, cuando la enfermedad ha progresado, los efectos adversos de los tratamientos influyen de manera importante en la tasa de muerte.²⁶

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico se diagnostica comúnmente en pacientes jóvenes principalmente del sexo femenino; sin embargo, cuando afecta a pacientes masculinos, la actividad de la enfermedad suele ser más severa.

Las causas más comunes de hospitalización son la actividad de la enfermedad, principalmente en el riñón y la existencia de procesos infecciosos, especialmente de la vía respiratoria, deberán realizarse el control y seguimiento adecuados del paciente luego de establecer el diagnóstico.

La evolución de la enfermedad muestra dos puntos cronológicamente interesantes, que pueden variar entre cada paciente: el primero es al momento del diagnóstico, en el que se pueden observar daños atribuibles específicamente a la enfermedad; el segundo podría encontrarse años después según la efectividad del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Jiménez-Uscanga RD, Carsolio-Trujano M, Herrera-Sánchez DA, Castrejón-Vásquez MI, Irazoque-Palacios F, Vargas Camaño ME, et al. Lupus eritematoso sistémico y CD24. *Rev Alerg Méx* 2015;62(4):265-70.
2. Velázquez-Cruz R, Jiménez-Morales S, Ramírez-Bello J, Aguilar-Delfín I, Salas-Martínez G, Baca Ruiz V, et al. Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad. *Gac Méd Méx* 2012;148(4):371-80.
3. Saucedo-Ulloa M, Contreras-Moreno MG, Saldaña-Anguiano JM, Casillas-Iglesias FI, Rincón-Sánchez A, Lujano-Benítez AV. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Residente* 2015;10 (1):4-11.
4. Díaz-Cortes D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol* 2015;22(1):16-30.
5. Acosta Colman I, Ávila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2016;14(1):94-109.
6. Aguirre HD, Posada López AF, Aponte Monsalve JE, Estupiñán MF. Lupus eritematoso sistémico en el anciano: una presentación atípica de una enfermedad común. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(2):104-8.
7. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin* 2014;10(5):309-20.
8. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1551-8.
9. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olive A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013;9(5):281-96.
10. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2015;11(1):27-32.
11. Díaz Lagares C. Terapia deplectiva de células B en el lupus eritematoso sistémico. Análisis de la eficacia y seguridad en pacientes graves y/o refractarios. *Galicia Clin* 2011;74(1):41.
12. Severiche Maury DM, Restrepo Escobar M, González Naranjo LA, Vanegas García AL, Muñoz Vahos CH, Vásquez Duque GM. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(4):183-92.
13. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Hechavarría R, Jiménez Paneque R, Kokuina E. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. *Reumatol Clin* 2010;6 (1):11-5.
14. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio* 2008;14(5-6):211-23.
15. Sabat AS, Vinet MM, Sanhueza FC, Galdames GA, Castro EI, Caballero EA. Embarazadas con lupus eritematoso sistémico en el hospital Clínico Regional de Concepción, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(1):21-6.
16. Abarca-Acuña B, Atamari-Anahui N, Contreras-Sotomayor S, Sucasaca-Rodríguez C, Nieto-Portocarrero R. Rhus, un síndrome poco frecuente: Reporte de un caso. *Rev Med Hered* 2015;26:51-4.
17. Ignacio Benavente EP, Paire SO. Rhus: descripción de 4 casos. *Reumatol Clin* 2011;7(5):333-5.
18. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernández A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Arch Med Interna* 2014;36(3):101-9.
19. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallares L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la

- nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012;32(S1):1-35.
20. Moggi GO, Caputo MF, Bottinelli Y. Nefritis lúpica. Remisiones y recaídas. Seguimiento a largo plazo de 84 pacientes. *Rev Nefrol Dial Transpl* 2014;34(2):71-81.
 21. Muñoz-Grajales C, Velásquez-Franco CJ, Márquez Hernández JD, Pinto Peñaranda LF. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(2):65-9.
 22. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012;64(8):2677-86.
 23. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Ayón-Aguilar J, Soto-Santillán P, Rodríguez-Gallegos A, Escamilla-Márquez MA, et al. Niveles séricos de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su asociación con la actividad de la enfermedad: estudio longitudinal. *Gac Méd Méx* 2016;152(S2):32-7.
 24. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;9(4):219-34.
 25. Gómez Ulloa D, Paladio Duran N, Carreras-Candi BS, Catalán Ramos A. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Butll Inf Ter (Barc)* 2012;23(5):26-31.
 26. Melgarejo Paniagua PA, Denis Doldán AE, Ferreira Gao-na MI, Díaz Reissner CV. Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Nac (Itauguá)* 2015;7(1):28-31.

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
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



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

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

**Beneficios metabólicos
comprobados**

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

REFERENCIAS: 1. Burnier M. Telmisartan: a Different Angiotensin II Receptor Blocker Protecting a Different Population?. The Journal of International Medical Research, 37(6): 1662-1678, 2009. 2. Wago, T. et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. Hypertension Research, 33, 796 – 801, 2010. 3. Reporte del estudio de bioequivalencia de Telmisartán tabletas BK-REP-11-047.

Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales

Casanova-Cardiel LJ¹, Montero-Benavides MO², Yarza-Fernández J³, Legarreta-Holguín J⁴, Flores-Rosillo MA⁵

Resumen

ANTECEDENTES: la hipoglucemia grave es causa frecuente de hospitalización en México.

OBJETIVO: identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con hipoglucemia grave en pacientes consecutivos con hipoglucemia grave y azoados normales.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que del 11 agosto de 2011 al 31 mayo de 2013 se incluyeron pacientes con hipoglucemia grave y creatinina normal. Se registró edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tratamiento antidiabético, comorbilidades y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

RESULTADOS: ingresaron 234 pacientes con hipoglucemia grave, 21 (9%) tenían creatinina normal: 13 mujeres (62%) y 8 (38%) hombres, con edad promedio de 64.76 años (límites: 42-84); 13 (62%) eran mayores de 60 años; 15 (71%) tenían más de 5 años con diabetes mellitus 2 (promedio de evolución de 9.2 años); 15 recibían glibenclamida (71%), 4 en combinación con insulina (19%) y 8 con metformina (38%); 2 recibían rosiglitazona más insulina. Cuatro no tenían comorbilidades (19%); 14 tenían hipertensión arterial (71%) y 3 neoplasia (adenocarcinoma, carcinoma gástrico y carcinoma esofágico); 11 (52%) ingresaron con pérdida del estado de alerta; 5 con desorientación (24%), 4 con trastornos de conducta (19%), uno con dislalia (5%); 15 de 21 (71%) tenían grado avanzado de deterioro renal, a pesar de tener azoados normales.

CONCLUSIONES: es importante determinar la depuración de creatinina en todos los niveles de atención, única guía para prescribir tratamientos seguros de acuerdo con la función renal. La glibenclamida debe prescribirse con cautela en adultos mayores, con más de 10 años de evolución de la diabetes mellitus 2 y evitarse en los sujetos con insuficiencia renal crónica documentada.

PALABRAS CLAVE: hipoglucemia, diabetes mellitus 2, hipoglucemiantes, insuficiencia renal crónica.

¹ Profesor-Investigador, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

² Médico cirujano.

Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua.

³ Residente de Cirugía Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

⁴ Residente de Geriátrica, Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

⁵ Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 24 de abril 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Luis Javier Casanova Cardiel
hinfecto@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Casanova-Cardiel LJ, Montero-Benavides MO, Yarza-Fernández J, Legarreta-Holguín J, Flores-Rosillo MA. Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):739-745.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1422>

Med Int Méx. 2017 November;33(6):739-745.

Severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 2 and normal creatinine serum values.

Casanova-Cardiel LJ¹, Montero-Benavides MO², Yarza-Fernández J³, Legarreta-Holguín J⁴, Flores-Rosillo MA⁵

Abstract

BACKGROUND: Severe hypoglycemia is a frequent cause of hospitalization in Mexico.

OBJECTIVE: To identify the clinical and laboratory characteristics associated to severe hypoglycemia in consecutive patients with severe hypoglycemia and normal creatinine serum values.

PATIENTS AND METHOD: A prospective study was done from August 11, 2011 to May 31, 2013, including patients with severe hypoglycemia and normal creatinine serum values. Age, sex, time of evolution of diabetes mellitus 2, antidiabetic treatment, comorbidities and 24-hour urine creatinine clearance were recorded.

RESULTS: From 234 patients with severe hypoglycemia admitted, 21 (9%) had normal creatinine: 13 women (62%) and 8 (38%) men, with a mean age of 64.76 years (range: 42-84); 13 (62%) were older than 60 years; 15 (71%) had more than 5 years with DM2 (mean evolution of 9.2 years); 15 received glibenclamide (71%), 4 in combination with insulin (19%) and 8 with metformin (38%). Two received rosiglitazone plus insulin. Four patients had not comorbidities (19%); 16 had arterial hypertension (71%) and 3, neoplasms (adenocarcinoma, gastric carcinoma and esophageal carcinoma). Eleven patients (52%) were admitted with syncope, 5 with disorientation (24%), 4 with conduct disorders (19%) and one with dyslalia (5%); 15 of 21 patients (71%) had advanced degrees of renal impairment, despite normal creatinine serum values.

CONCLUSIONS: It is important to perform creatinine clearance at all levels of care, the only guide for safe treatments according to kidney function. Glibenclamide should be cautiously prescribed in older adults with a history of more than 10 years of diabetes mellitus 2 and should be avoided in those with documented chronic renal failure.

KEYWORDS: hypoglycemia; diabetes mellitus 2; oral antidiabetic drugs; chronic kidney failure

¹ Profesor-Investigador, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

² Médico cirujano.

Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua.

³ Residente de Cirugía Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

⁴ Residente de Geriátrica, Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

⁵ Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Luis Javier Casanova Cardiel
hinfecto@hotmail.com

ANTECEDENTES

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en México es de alrededor de 9.1%;¹ en los de-

rechobientes del IMSS vivir en la zona Norte (Baja California, Baja California Sur, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León, Sonora, Tamaulipas) se ha considerado factor de riesgo



de diabetes mellitus tipo 2.² Esta prevalencia la coloca como una de las causas más frecuentes de consulta y hospitalización en cualquier servicio de salud. La hospitalización por hipoglucemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no se ha documentado de manera amplia en este país.

La información que hay en México acerca de hipoglucemia en diabetes mellitus tipo 2 es escasa, una de ellas, que se publicó en la agencia de noticias Notimex, señala que en un periodo de dos meses (último bimestre de 2009) se atendieron 85 casos de hipoglucemia en un solo turno del servicio de Urgencias del Hospital General Regional (HGR) núm. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara; no anotan el universo de los pacientes atendidos ni las causas de hipoglucemia, sólo destaca que el ayuno prolongado y la hipertensión eran frecuentes acompañantes de la hipoglucemia. Derivado también de esta serie de pacientes los signos acompañantes más frecuentes fueron palidez en 99%, diaforesis en 68%, afasia en 45%, desorientación en 29%, parestesias en 26% y ansiedad en 23.5%. El 19% llegó en coma y 12% en estupor.³ En otra publicación, que abarcó un periodo de seis meses, Membreño informó que 8 de 147 (5%) pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital General Regional núm. 20 del IMSS tuvieron hipoglucemia, sin señalar las causas ni las características clínico-epidemiológicas de los pacientes.⁴ En el *Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre 2013*, de 5020 hospitalizaciones por esta enfermedad, 326 (6.5%) correspondieron a hipoglucemia, sólo después de necrobiosis, estado hiperosmolar y cetoacidosis.⁵

En el Hospital General Regional núm. 66 (HGR 66) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante el periodo comprendido de enero de 2009 a agosto de 2011 egresaron 547 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus

tipo 2, 221 (40%) del sexo masculino y 326 (60%) del sexo femenino. En ese mismo periodo, egresaron 125 pacientes con diagnóstico de hipoglucemia remitida, lo que representó 23% de los 547 egresos. De los 125 casos de hipoglucemia, 51 (41%) correspondieron a pacientes mayores de 70 años; 88 (70%) a mayores de 60 años y 111 (89%) fueron mayores de 50 años, lo que pone de manifiesto que es un problema de pacientes adultos mayores.⁶

El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con hipoglucemia grave en pacientes consecutivos con hipoglucemia grave y azoados normales.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 consecutivos que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional núm. 66 del IMSS con diagnóstico de hipoglucemia grave sin diagnóstico previo de nefropatía y con azoados normales (creatinina sérica menor de 1.2 mg/dL) durante el periodo comprendido del 11 de agosto de 2011 al 31 de mayo de 2013. Para el diagnóstico de hipoglucemia grave se tomaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes,⁷ que consideran hipoglucemia grave cuando la concentración de glucosa es menor de 70 mg/dL y que sea necesaria la ayuda de alguna persona para que el paciente reciba atención médica. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica y los sujetos cuyas concentraciones de creatinina sérica fueran mayores de 1.2 mg/dL. Se realizó historia clínica completa, con insistencia en el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento hipoglucemiante prescrito, comorbilidades y síntomas acompañantes al episodio de hipoglucemia. Se realizó depuración de creatinina en orina de 24 horas, para estadificar el grado de función renal según la clasificación

de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*).⁸

RESULTADOS

El Hospital General Regional núm. 66 atiende pacientes derivados de tres clínicas de medicina familiar, mismas que atendían, durante el periodo de estudio, 39,395 diabéticos tipo 2; en ese lapso ingresaron 234 pacientes con hipoglucemia grave, que representaron 0.6% del total de diabéticos tipo 2 o incidencia acumulada de 3.29 casos por 1000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por año. Del total de pacientes con hipoglucemia, sólo 21 (9%) tuvieron concentraciones normales de creatinina sérica y no se consideraba que padecieran insuficiencia renal (**Figura 1**). De los 21 pacientes, 13 correspondieron al sexo femenino (62%). El promedio de edad fue de 64.76 años, con extremos de 42 a 84 años. Por grupos de edad, 4 (19%) tenían entre 40 y 50 años, 4 (19%) entre 50 y 60 años, 6

(29%) entre 60 y 70 años y 7 (33%) eran mayores de 70 años (**Figura 2**).

Por tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, 6 (29%) pacientes tenían menos de 5 años, 8 (38%) entre 5 y 10 años y 7 (33%) más de 10 años (**Figura 3**). El promedio de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 9.6 años, con límites de 1 a 20 años. Del total de pacientes, 3 recibían sólo insulina (14%), 7 recibían insulina más hipoglucemiante oral (33%) y 11 recibían sólo hipoglucemiantes orales (53%). Dos pacientes que recibían rosiglitazona lo hacían en combinación con insulina; 15 pacientes recibían glibenclamida (71%), de los que 4 también recibían insulina (19%) y 8 en combinación con metformina (38%). Cuatro pacientes no tenían comorbilidades (19%); 15 tenían hipertensión arterial como comorbilidad (71%) y tres pacientes padecían neoplasia (un adenocarcinoma, un carcinoma gástrico y un carcinoma esofágico). Once pacientes (52%) ingresaron a urgencias

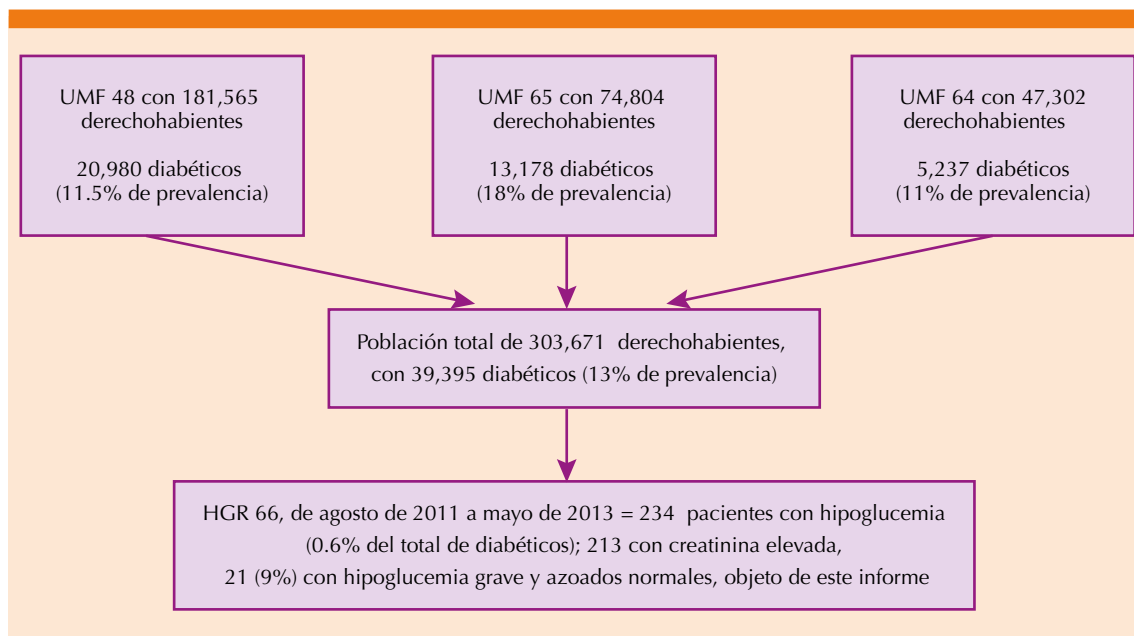


Figura 1. Procedencia de los pacientes con hipoglucemia y azoados normales atendidos en el Hospital General Regional núm. 66.

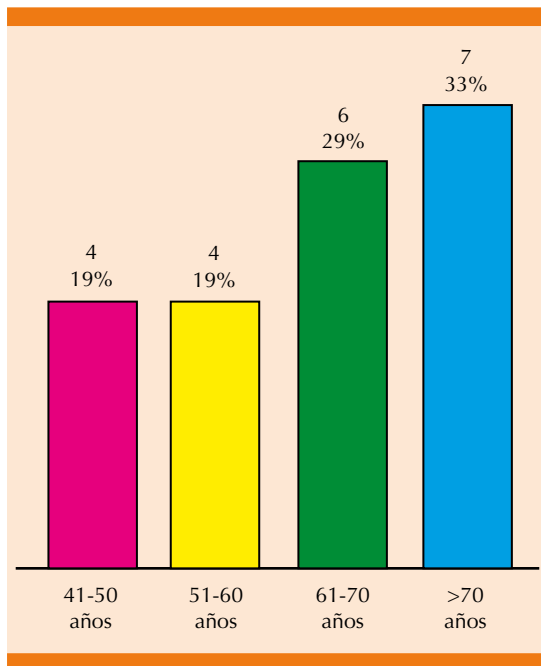


Figura 2. Distribución por grupos de edad de los pacientes.

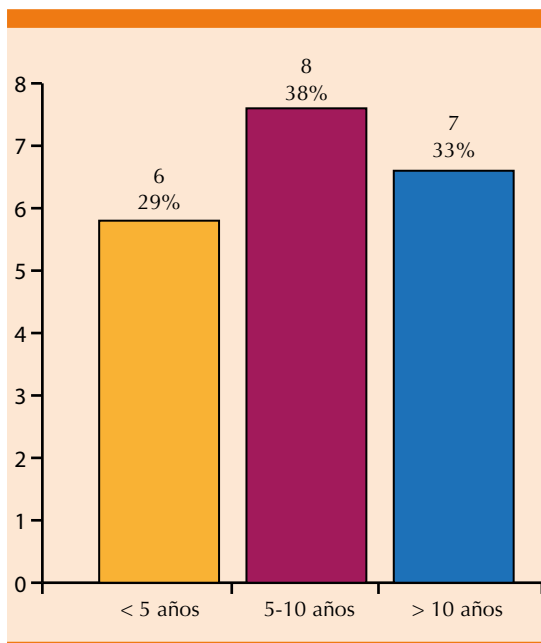


Figura 3. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

con pérdida del estado de alerta, cinco con desorientación (24%), cuatro con trastornos de la conducta (19%) y uno con dislalia (5%). El **Cuadro 1** muestra la categoría KDIGO en los 21 pacientes según el resultado de depuración de creatinina en orina de 24 horas, donde se evidencia que 15 de 21 (71%) pacientes tenían un grado avanzado de deterioro en la función renal a pesar de azoados normales.

DISCUSIÓN

Las observaciones empíricas que compartimos de los casos de hipoglucemia grave en pacientes

Cuadro 1. Resultado de depuración de creatinina y categoría KDIGO en 21 pacientes con hipoglucemia grave y creatinina normal

Paciente	Resultado de depuración de creatinina (mL/min)	Estadio según la categoría KDIGO
1	77.2	2
2	35.6	3b
3	22.2	4
4	26.2	4
5	33.6	3b
6	38.85	3b
7	50.22	3a
8	42.31	3b
9	24.5	4
10	139.38	1
11	41.7	3b
12	103.8	1
13	39.2	3b
14	108.0	1
15	52.4	3a
16	40.94	3b
17	80.4	2
18	17.35	4
19	74.16	2
20	56.01	3a
21	36.74	3b

diabéticos con azoados normales atendidos en el Hospital General Regional núm. 66 permiten concluir que la mayor parte de ellos se deben a que continúan con glibenclamida como tratamiento, cuando ya padecen insuficiencia renal crónica, lo que los coloca en grave riesgo de hipoglucemia, como se señala desde la modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, *Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria*⁹ y en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 *Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*, publicada el 23 de noviembre de 2010 en el Diario Oficial de la Federación.¹⁰ Por tanto, es recomendable insistir que en los pacientes mayores de 50 años y con más de 10 años de padecer diabetes mellitus tipo 2 se considere a la insulina el tratamiento de elección, con dosis basada de acuerdo con el grado de funcionamiento renal, por lo que resulta imprescindible realizar estudio de depuración de creatinina en orina de 24 horas en todos los pacientes diabéticos tipo 2 desde el primer nivel de atención, como bien recomienda la *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención*¹¹ y no queda bien asentado en la guía de práctica clínica del IMSS ni en la de CENETEC, que recomiendan la estimación de la función renal por medio de la inexacta fórmula de Cockcroft-Gault.^{12,13} La *Guía para adultos mayores vulnerables* no anota la obligatoriedad de determinar la depuración de creatinina en orina de 24 horas, pero señala muy bien el riesgo de padecer hipoglucemia con sulfonilureas en el grupo de adultos mayores;¹⁴ esta guía también señala que la hipoglucemia es un problema sumamente prevalente, poco reconocido y de consecuencias graves. Las sulfonilureas deben evitarse como tratamiento en este tipo de pacientes, porque con funciones renales alteradas los riesgos de que ocurra hipo-

glucemia son muy altos. El detrimento que estos eventos de hipoglucemia tienen en la calidad de vida ya se ha demostrado,¹⁵⁻¹⁷ además de que los eventos de hipoglucemia son un claro factor asociado con la aparición de demencias o deterioro en la cognición de los pacientes.¹⁸⁻²¹ También está documentado el incremento en los costos de atención,^{22,23} porque los cuadros de hipoglucemia son motivo frecuente de atención en urgencias y de hospitalización, de eventos que podrían haberse evitado. En teoría, todos los casos de hipoglucemia son evitables, por lo que hay que llevar a cabo estrategias que disminuyan la hipoglucemia como causa de hospitalización.

La información aquí presentada se ha compartido con cada médico familiar de las unidades de Medicina Familiar 48, 64 y 65 del IMSS con el fin de que determinen qué pacientes tienen riesgo de hipoglucemia para que inmediatamente se suspenda glibenclamida y se realicen los exámenes correspondientes para determinar el grado de nefropatía y las diversas opciones de tratamiento diferentes de glibenclamida. Se espera que esta intervención reduzca la tasa de atenciones y hospitalizaciones por hipoglucemia en el Hospital General Regional núm. 66 porque, se reitera, la prevención es potencial.

Contar con depuración de creatinina hace más personalizada la decisión de cuál tratamiento elegir, lo que seguramente dará más calidad de atención que seguir a ciegas las llamadas metas, en ocasiones mucho más peligrosas que un descontrol tolerable.

REFERENCIAS

1. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Méx* 2013;55:S129-36.
2. Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantés H, Fernández-Cantón S. Diabetes mellitus 2 en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med IMSS* 2006;44:13-26.



3. Notimex, Agencia de Noticias del Estado Mexicano. Señalan riesgos de hipoglucemia. <http://noticias.prodigy.msn.com/nacional/articulo.aspx?cp-documentid=24315898>
4. Membreño MJP, Zonana NA. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad. *Rev Med IMSS* 2005;43(2):97-101.
5. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre 2013. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus tipo 2. Secretaría de Salud: 13 (disponible http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf)
6. Sistema de Información Médico Operativo (SIMO) HGR No. 66, IMSS.
7. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on hypoglycemia: defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-49.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Kidney Chronic Disease. *Kidney Inter* 2013;3(Suppl):1-150.
9. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes (referencia de NOM 1994 <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html>).
10. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. (disponible http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010).
11. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 21/Marzo/2013. (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/093_GPC_DiabetesMellitus2/SSA_093_08_EyR.pdf).
12. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009 (disponible http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GER_DiabetesMellitus.pdf).
13. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014 (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf).
14. Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor Vulnerable. México: Secretaría de Salud; 2013. (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss_657_13_dxytxdedmenadultovulnerable/imss_657_13_dxt_txde_dm_en_adultovulnerablegrr.pdf).
15. Brown HMS, Abdelhafiz A. Hypoglycemia, intensive glycaemic control and diabetes care in care home residents with Type 2 diabetes. *Aging Health* 2010;6:31-40.
16. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2008;10 (Suppl 1):16-24.
17. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:87-92.
18. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni N. Diabetes mellitus and the risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181-6.
19. Fei M, Ping ZY, Juan MR, Ning LN, Lin G. Risk factor for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China. *Age Ageing* 2013;42:398-400.
20. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1299-305.
21. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in Senior with newly diagnosed diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2015;38:1868-75.
22. Foos V, Varol N, Curtis BH, Boye KS, Grant D, Palmer JL, et al. Economic impact of severe and non-severe hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes in the United States. *J Med Econ* 2015;18:420-32.
23. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and cost of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002;25:2109.

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



Tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México

Cabrera-Rayó A¹, Hernández-Díaz EJ², Guzmán-Rosales G², Laguna-Hernández G³, Pliego-Reyes C⁴, Zendejas-Villanueva JL⁵, Pedraza-Méndez H⁶, Rosas-Solís MI⁷, Rivera-Guevara ML⁷, Ortega-Román D⁷, Lozano-Villalba FM⁷, García-Méndez N⁷, Hernández-Cid de León S⁷, Mata-Ruiz B⁸, Ramírez-Montelongo S⁹, Avilés-Hernández R¹⁰, Duque-Molina C¹⁰

Resumen

ANTECEDENTES: la enfermedad tromboembólica venosa es una complicación que puede manifestarse durante o después de la hospitalización. Existen pocos antecedentes en nuestro país que evalúan el comportamiento médico en este tema.

OBJETIVO: conocer la prescripción relacionada con el tipo, duración y posibles causas de la omisión de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, transversal y no probabilístico en el que de septiembre a noviembre de 2016 se evaluaron médicos de Medicina Interna, Cirugía General, Terapia Intensiva y Urgencias. Se recolectaron datos por cuestionario y presentación de resultados a través de estadística descriptiva. También se evaluó la duración de la prescripción y la dosis administrada.

RESULTADOS: se encuestaron 556 médicos adscritos, 14 jefes de servicio y 234 residentes (total: 804) de siete hospitales de la Ciudad de México pertenecientes al sistema de salud. El 30% refirió que su hospital cuenta con un programa de tromboprofilaxis; 97.7% la considera segura y 1.2%, riesgosa. El 96% respondió que prescribe tromboprofilaxis en sus pacientes; 592 (74%) utilizan alguna escala de previsión clínica de enfermedad tromboembólica venosa. El 71% recomienda heparina de bajo peso molecular para tromboprofilaxis y 0.74% administra anticoagulantes orales de nueva generación.

CONCLUSIONES: la enfermedad tromboembólica venosa es potencialmente prevenible; sin embargo, la prescripción muestra oportunidades de mejoría en aspectos de farmacología.

PALABRAS CLAVE: tromboembolismo venoso, tromboprofilaxis, anticoagulantes orales, dosis.

¹ Internista intensivista. Coordinador de investigación en Salud. Delegación Norte IMSS. Adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

² Médico pasante en Servicio Social.

³ Médico internista. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁴ Médico internista. Adscrito al Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

⁵ Coordinador de planeación y enlace institucional.

⁶ Coordinador de enseñanza.

⁷ Jefe de enseñanza e investigación.

Delegación Norte, IMSS.

⁸ Jefa de consulta externa.

⁹ Jefa de Medicina Interna.

Hospital General de Zona núm. 24, IMSS, Ciudad de México.

¹⁰ Médico internista. Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas, Delegación Norte IMSS.

Recibido: 25 de mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Alfredo Cabrera Rayó
alfredo.cabrera@imss.gob.mx
cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Cabrera-Rayó A, Hernández-Díaz EJ, Guzmán-Rosales G, Laguna-Hernández G y col. Tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):746-753.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1461>



Med Int Méx. 2017 November;33(6):746-753.

Thromboprophylaxis in medical and surgical patients: results of a multicenter study in hospitals of Mexico City.

Cabrera-Rayó A¹, Hernández-Díaz EJ², Guzmán-Rosales G², Laguna-Hernández G³, Pliego-Reyes C⁴, Zendejas-Villanueva JL⁵, Pedraza-Méndez H⁶, Rosas-Solís MI⁷, Rivera-Guevara ML⁷, Ortega-Román D⁷, Lozano-Villalba FM⁷, García-Méndez N⁷, Hernández-Cid de León S⁷, Mata-Ruiz B⁸, Ramírez-Montelongo S⁹, Avilés-Hernández R¹⁰, Duque-Molina C¹⁰

Abstract

BACKGROUND: Venous thromboembolic disease (VTE) is a complication that may occur during or after hospitalization. There are few antecedents in our country that evaluate the medical behavior in this subject.

OBJECTIVE: To know the prescription related to type, duration and possible causes for omission of thromboprophylaxis in hospitalized patients.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, transversal and non-probabilistic study was done, in which from September to November 2016 physicians of Internal Medicine, General Surgery, Intensive Care and Urgency were evaluated through a data collection by questionnaire and presentation of results through descriptive statistics. We also evaluated duration of prescription and dose administered.

RESULTS: A total of 556 seconded physicians, 14 service heads, and 234 residents (804 in total) were surveyed in seven hospitals in Mexico City belonging to the health system. Thirty percent reported that their hospital has a thromboprophylaxis program; 97.7% consider it safe and 1.2% risky; 96% responded that they prescribe thromboprophylaxis in their patients; 592 (73.6%) used some clinical prediction scale for VTE; 71% recommended low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and 0.74% administered new generation oral anticoagulants.

CONCLUSIONS: Venous thromboembolic disease is potentially preventable; however, prescription shows opportunities for improvement in aspects of pharmacology.

KEYWORDS: venous thromboembolism; thromboprophylaxis; oral anticoagulants; dose

¹ Internista intensivista. Coordinador de investigación en Salud. Delegación Norte IMSS. Adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

² Médico pasante en Servicio Social.

³ Médico internista. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁴ Médico internista. Adscrito al Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

⁵ Coordinador de planeación y enlace institucional.

⁶ Coordinador de enseñanza.

⁷ Jefe de enseñanza e investigación. Delegación Norte, IMSS.

⁸ Jefa de consulta externa.

⁹ Jefa de Medicina Interna.

Hospital General de Zona núm. 24, IMSS, Ciudad de México.

¹⁰ Médico internista. Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas, Delegación Norte IMSS.

Correspondence

Dr. Alfredo Cabrera Rayó

alfredo.cabrera@imss.gob.mx

cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La enfermedad tromboembólica venosa es un grave problema de salud pública potencialmente

prevenible que incluye en sus manifestaciones agudas la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar.

Tiene incidencia de alrededor de 1 por 1000 adultos y se estima que el embolismo pulmonar es responsable de 5 a 10% de las muertes intrahospitalarias.¹

Anderson y colaboradores estimaron el número de pacientes hospitalizados con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de acuerdo con los criterios del *Seventh American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy guidelines for VTE*. De los egresos evaluados por esos autores, 7,786,390 (20%) fueron quirúrgicos y de ellos 44% tenía bajo riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, 15, 24 y 17% tuvieron riesgo moderado, alto y muy alto de enfermedad tromboembólica venosa, respectivamente. De los 15,161,586 pacientes con curación, 7,742,419 (51%) cumplieron algún criterio de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.²

En México, nuestro grupo de trabajo evaluó el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad aguda desde su llegada al servicio de urgencias. Se incluyeron 1980 pacientes al estudio. El promedio de edad fue de 58.5 años; 920 hombres y 1060 mujeres; 970 pacientes tenían más de 60 años de edad. Más de 80% de los pacientes al momento de ingresar a urgencias tiene por lo menos dos factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y más de 70% tiene riesgo alto de padecerla.³

La evaluación desde el momento de la admisión hospitalaria se recomienda como la mejor práctica clínica.^{4,5}

La trombopprofilaxis adecuada puede reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa entre 30 y 65%; sin embargo, a pesar de la existencia de guías de práctica clínica internacionales, las medidas efectivas en pacientes hospitalizados se reportan en sólo alrededor de 40% de los casos.^{6,7}

Cohen y colaboradores evaluaron la prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados y determinaron la proporción de los sujetos con riesgo alto y trombopprofilaxis efectiva. El estudio evaluó a 68,183 pacientes. Con base en los criterios recomendados por la ACCP se consideró que 35,329 pacientes tenían riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (19,842 del grupo quirúrgico y 15,487 del grupo médico). De los pacientes quirúrgicos en riesgo, 11,613 (58.5%) recibieron trombopprofilaxis efectiva vs 6119 (39.5%) del grupo médico con riesgo. Concluyeron que, a pesar del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, en los pacientes hospitalizados la administración de trombopprofilaxis efectiva es baja.⁸

Goldhaber y su grupo reportaron un estudio que incluyó 5451 enfermos hospitalizados (2892 mujeres y 2559 hombres) en quienes encontraron 2726 con diagnóstico de trombosis venosa profunda confirmada por ultrasonografía. Sólo 1147 (42%) recibieron trombopprofilaxis en los 30 días previos al diagnóstico.⁹ En México, Martínez-Zubieta reportó los resultados del estudio ENDORSE II, cuyo objetivo fue evaluar a los enfermos con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y el número de ellos que recibió profilaxis. Se analizaron las encuestas de 1627 enfermos, de ellos 715 (43.9%) fueron quirúrgicos y 912 (56.1%) pacientes con curación médica. De acuerdo con las guías de la ACCP, 625 enfermos (38%) tuvieron riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y sólo 296 (47%) recibieron profilaxis efectiva; de los 308 enfermos quirúrgicos con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa sólo 179 la recibieron (58%), mientras que de los 317 del grupo médico únicamente en 117 (37%) se prescribió trombopprofilaxis efectiva. La conclusión es la existencia de pacientes hospitalizados con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, pero baja utilización de trombopprofilaxis efectiva.¹⁰



La falta de tromboprofilaxis efectiva en pacientes hospitalizados puede ser multifactorial, este trabajo revisa su prescripción y posibles causas de la omisión en pacientes hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal y no probabilístico de recolección de datos por cuestionario y presentación de resultados a través de estadística descriptiva, en el que de septiembre a noviembre de 2016 se realizaron 804 encuestas entre médicos residentes, adscritos y jefes de servicio de las áreas de Medicina Interna, Cirugía General, Terapia Intensiva y Urgencias de siete hospitales de la Ciudad de México pertenecientes al Sistema Nacional de Salud (cinco del Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS] y dos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado [ISSSTE]).

A través de la encuesta se realizaron preguntas claras y concretas, presentadas en orden rígido y preestablecido, sin lugar a alterarse, lo que generó respuestas cortas y se obtuvo información relativa a la prescripción de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados.

Se cuestionó principalmente acerca de la utilidad de la tromboprofilaxis, el tipo de medidas utilizadas (farmacológicas y no farmacológicas), duración de su aplicación, existencia de políticas propias del hospital para la prescripción de tromboprofilaxis, así como edad del médico, categoría institucional e interés por esta medida.

RESULTADOS

Se aplicó encuesta a 556 médicos adscritos, 14 jefes de servicio y 234 residentes (**Cuadro 1**) de siete hospitales de la Ciudad de México pertenecientes al sistema de salud gubernamental (5 del IMSS y 2 del ISSSTE).

Cuadro 1. Categoría institucional de los médicos

Categoría	Número de médicos
Adscrito	556
Jefe de servicio	14
Residente	234
Total general	804

El número de médicos y sus servicios se muestran en la **Figura 1**. Se incluyeron Unidad de Cuidados Intensivos (38 médicos), Medicina Interna (234), Cirugía (252) y Urgencias (280). La edad promedio de los médicos fue de 36 años (**Cuadro 2**).

Ante la pregunta: ¿Su hospital cuenta con un programa de tromboprofilaxis? El 30% de los médicos (241) refirieron que sí cuentan con un programa de tromboprofilaxis hospitalario, 45% (362) respondió que no y 25% (201) lo desconoce (**Figura 2**).

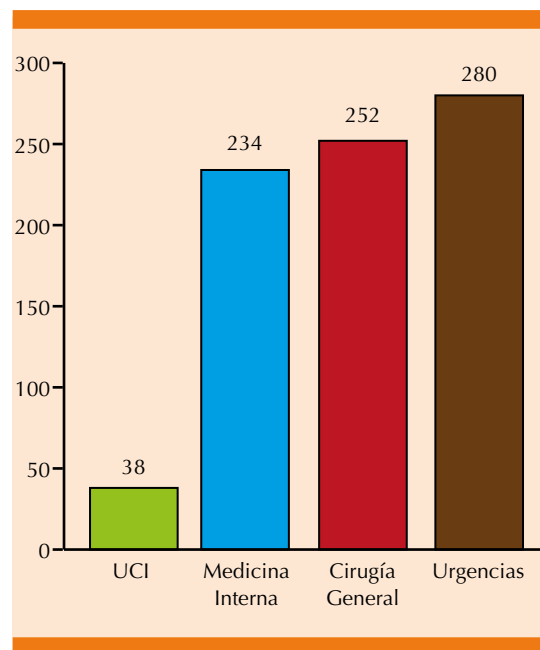


Figura 1. Número de médicos encuestados por servicio.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Cuadro 2. Promedio de edad de los médicos por servicio

Servicio	Promedio de edad de los médicos (años)
Medicina interna	35
Cirugía	37
Terapia intensiva	43
Urgencias	34
Total general	36

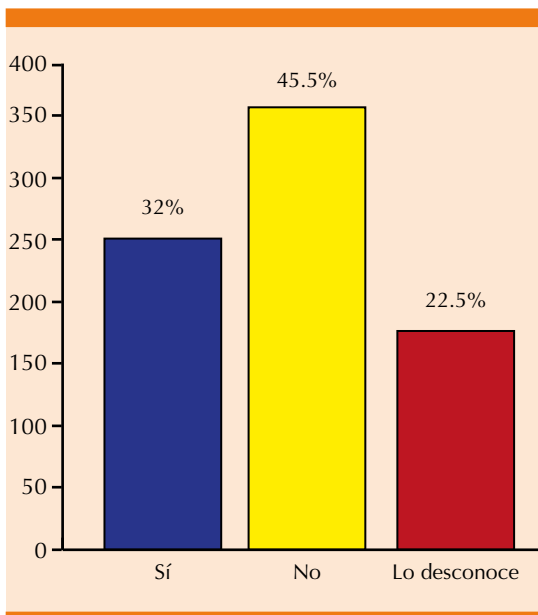


Figura 2. Respuestas a la pregunta: ¿Su hospital cuenta con un programa de tromboprofilaxis?

Preguntamos ¿Cómo considera la tromboprofilaxis? Es considerada segura por 785 médicos (97.7%), innecesaria por 2 (0.2%), costosa para 6 médicos (0.7%) y 10 médicos (1.2%) la consideran riesgosa (**Figura 3**).

También preguntamos ¿Prescribe tromboprofilaxis a sus pacientes? A lo que 772 (96%) respondieron que sí y 32 (4%) no.

De los 772 médicos que respondieron que sí prescriben tromboprofilaxis, 568 (73.6%)

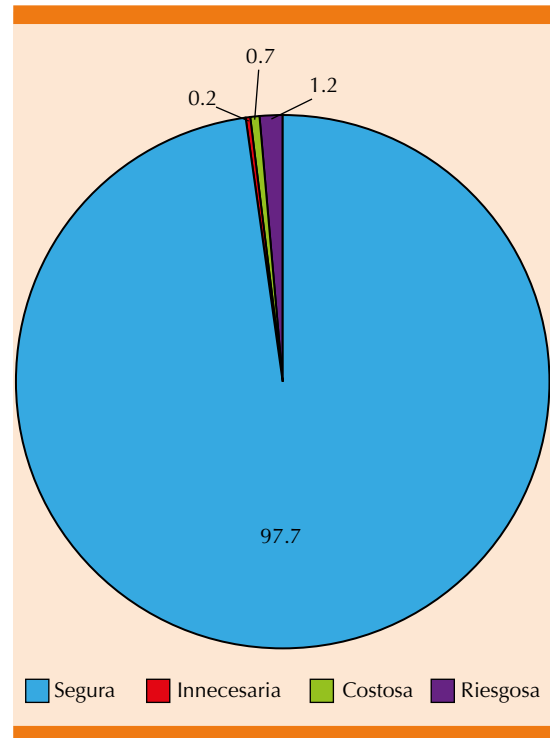


Figura 3. Respuestas a la pregunta: ¿Cómo considera la tromboprofilaxis?

utilizan alguna escala clínica de previsión de enfermedad tromboembólica para indicar el tipo de tratamiento y 204 (26.4%) basan el tratamiento en su experiencia.

En relación con las medidas mecánicas utilizadas 43.78% (338 médicos) refieren recomendar medias elásticas, 53.2% (411) prescribe vendaje y 2.9% (23), compresión neumática.

La heparina de bajo peso molecular es la medida farmacológica de primera elección en 548 médicos (71%), mientras la aspirina lo es en 139 (18%), clopidogrel en 54 (6.9%), warfarina en 14 (1.8%), heparina no fraccionada en 11 (1.4%) y 6 (0.7%) administran anticoagulantes orales de nueva generación (**Figura 4**).

En relación con las dosis, la aspirina se recomienda de 75-300 mg/día, el clopidogrel de 75

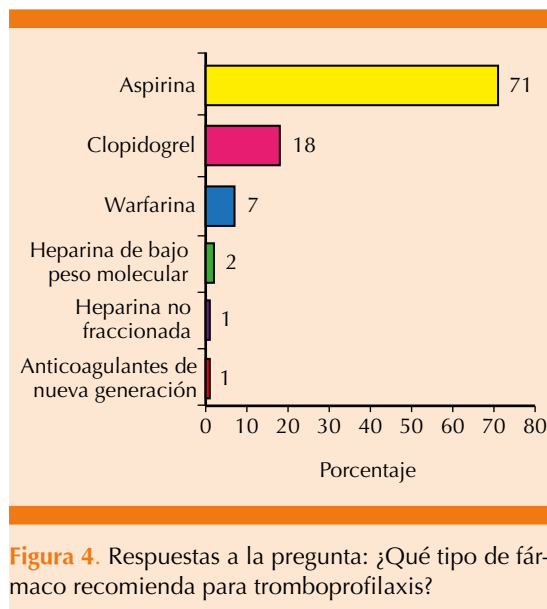


Figura 4. Respuestas a la pregunta: ¿Qué tipo de fármaco recomienda para tromboprofilaxis?

a 150 mg/día. Respecto de los anticoagulantes orales clásicos de acuerdo con INR, la dosis de heparina de bajo peso molecular es de 40 a 60 mg/24 horas y la heparina no fraccionada de 3000 a 5000 U/día.

Al cuestionarles por cuánto tiempo administran tromboprofilaxis, 52 (6.7%) médicos especificaron que de 10 a 14 días, 35 (4.4%) durante un mes, 438 (56.7%) la duración del internamiento, 140 (18.1%) según la enfermedad y 107 (13.9%) no contestaron (**Figura 5**).

DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es un problema de salud pública potencialmente prevenible en pacientes hospitalizados. Sus complicaciones pueden ocasionar extensión en los días de estancia, discapacidad prolongada, incremento en los costos de atención y muerte. Sin embargo, a pesar de contar con evidencia fuerte de los beneficios de administrar tromboprofilaxis, muchos pacientes no la reciben de manera óptima.¹¹

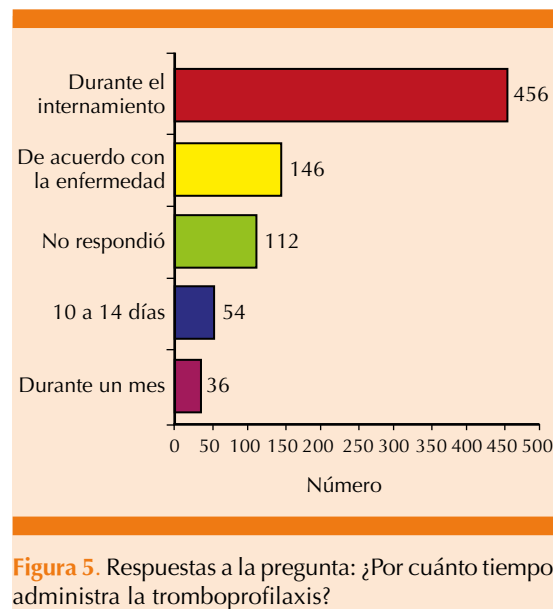


Figura 5. Respuestas a la pregunta: ¿Por cuánto tiempo administra la tromboprofilaxis?

Los resultados de la encuesta muestran que la tromboprofilaxis es considerada segura por 97.7% de los médicos; sin embargo, el hecho que 18 médicos especialistas o en formación la consideren innecesaria, costosa o riesgosa se refleja en que 4% de los entrevistados no prescribe tromboprofilaxis. Esta conducta también se observa en otras entidades. Deheinzelin y colaboradores evaluaron la prescripción de tromboprofilaxis adecuada en pacientes hospitalizados en cuatro hospitales de Sao Paulo, Brasil. Recabaron información relacionada con factores de riesgo y prescripción de medidas farmacológicas y no farmacológicas en 1454 pacientes elegidos de manera aleatoria (589 quirúrgicos y 865 médicos). De acuerdo con la escala de Caprini, 29% de los pacientes con riesgo alto de enfermedad tromboembólica venosa no recibieron ningún tipo de tromboprofilaxis.¹²

Dentali y su grupo evaluaron los efectos de la tromboprofilaxis en la incidencia de embolismo pulmonar sintomático, embolismo pulmonar fatal, trombosis venosa profunda, todas las causas de mortalidad y sangrado mayor en 19,958

pacientes. Durante el estudio los pacientes tuvieron reducción significativa en la incidencia de embolismo pulmonar, reducción no significativa de trombosis venosa profunda, incremento no significativo de sangrado mayor y ningún efecto en las causas totales de mortalidad, lo que refuerza la seguridad y eficacia del procedimiento.¹³

Själänder publicó un metanálisis que confirmó que la profilaxis con anticoagulantes previene aproximadamente la mitad de los eventos tromboembólicos esperados.¹⁴

Son varias las intervenciones recomendadas como profilaxis venosa. Se incluyen dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada, compresión neumática intermitente) y agentes farmacológicos, como heparinas, fondaparinux y anticoagulantes de nueva generación.

La encuesta se realizó entre médicos que laboran en instituciones públicas y refleja el uso de los recursos que tienen a la mano. La mayoría de ellos (53.2%) prescribe vendaje compresivo y 43.8% refiere recomendar medias elásticas.

La utilidad del vendaje compresivo usualmente colocado en las instituciones es controvertida y nosotros preferimos no recomendarlo. Asimismo, la efectividad de las medias de compresión graduada se ha demostrado a través del tiempo. Una revisión sistemática de 15 estudios con distribución al azar demostró reducir en 64% el riesgo relativo (RR) en pacientes de cirugía general. Esta reducción mejoró aún más cuando se combinó con trombopprofilaxis farmacológica.¹⁵

Una revisión Cochrane de 11 estudios incluyó alrededor de 7000 pacientes en quienes se comparó compresión mecánica vs combinación de métodos mecánicos y farmacológicos. El método combinado fue mejor que cualquier método mecánico solo para reducir la trombosis venosa profunda en 1 vs 4% (OR = 0.43; IC95%, 0.24-

0.76) y embolismo pulmonar sintomático en 1 vs 3% (OR = 0.39; IC95%, 0.25-0.63). Además, el modo combinado fue mejor que cualquier método farmacológico solo para reducir trombosis venosa profunda (0.65 vs 4.2%; OR = 0.16; IC95%, 0.07-0.34).¹⁶

La heparina de bajo peso molecular es la medida farmacológica de primera elección en 71%, mientras que la minoría prescribe los nuevos anticoagulantes.

Por lo menos tres nuevos anticoagulantes orales (rivaroxabán, dabigatrán y apixabán) han demostrado ser efectivos y seguros para trombopprofilaxis después del reemplazo total de cadera, rodilla y como medida preventiva en pacientes no quirúrgicos.¹⁷ El bajo porcentaje en su prescripción puede deberse a la posibilidad de acceso institucional o a la oportunidad institucional y personal de capacitarse en sus beneficios.

La duración de la trombopprofilaxis es un tema delicado. En nuestra encuesta la respuesta más frecuente (56.7%) fue que se otorga sólo durante la hospitalización, mientras que 18.1% la administra de acuerdo con la enfermedad. Es probable que en estos casos el médico no considere la posibilidad de trombosis fuera del hospital y, por ello, no continúe la protección.

Amin y colaboradores evaluaron los expedientes de pacientes posoperados de cirugía ortopédica o abdominal con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa sin contraindicación para trombopprofilaxis egresados de 2005 a diciembre de 2007. Se eligieron para análisis 14,009 pacientes. Sólo 27.9% de los 10,698 pacientes con cirugía abdominal recibieron anticoagulación en el hospital. De los pacientes con cirugía ortopédica, 91.1% recibió anticoagulante hospitalario. Al egreso, sólo en 1.2% de los pacientes con cirugía abdominal se continuó durante 30 días la prescripción de trombopprofilaxis, mientras que



en 54.4% del grupo de pacientes con cirugía ortopédica se continuó la profilaxis durante 30 días más posterior al egreso.¹⁸

CONCLUSIONES

La enfermedad tromboembólica venosa es potencialmente prevenible; sin embargo, es evidente la subutilización de tromboprofilaxis efectiva, por lo que es necesario reforzar la capacitación relacionada con indicaciones, fármacos disponibles, dosis y duración.

REFERENCIAS

- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62-69.
- Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007 Sep;82(9):777-82.
- Cabrera-Rayó A, Laguna-Hernández G, Reyes-López D, Torres-Narváez P y col. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad aguda internados en urgencias. *Med Int Mex* 2010;26(1):31-35.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism - reducing the risk (CG92). 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>.
- Kesime E, Kesime C, Jebbin N, et al. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med* 2011;2:59-69.
- Maynard GA, Morris TA, Jenkins IH, Stone S, Lee J, Renvall M et al. Optimizing Prevention of Hospital-acquired Venous Thromboembolism (VTE): Prospective Validation of a VTE Risk Assessment Model. *J Hosp Med* 2010;5:10-18.
- Pai M, Lloyd NS, Cheng J, Thabane L, Spencer FA, Cook DJ et al. Strategies to enhance venous thromboprophylaxis in hospitalized medical patients (SENTRY): a pilot cluster randomized trial. *Implementation Science* 2013;8.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkor AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008 Jun 7;371(9628):1914.
- Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004;93:259-62.
- Martínez-Zubieta R. Tromboembolismo venoso y profilaxis en enfermedades agudas hospitalarias. Resultados en México de un estudio transversal multicéntrico (ENDORSE II). *Cir* 2010;78:333-341.
- Sykes PK, Walsh K, Darcey CM, Hawkins HL, McKenzie DS, Prasad R, Thomas A. Prevention of venous thromboembolism amongst patients in an acute tertiary referral teaching public hospital: a best practice implementation project. *Int J Evid Based Healthc* 2016 Jun;14(2):64-73.
- Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1266-70.
- Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007 Feb 20;146(4):278-88.
- Själänder A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med* 2008 Jan;263(1):52-60.
- Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999;86(8):992-1004.
- Kakkos SK, Caprini J A, Geroulakos G, Nicolaidis A N, Stansby G P, Reddy D J. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4):CD005258.
- Saleh Rachidi, Ehab Saad Aldin, Charles Greenberg, Barton Sachs, Michael Streiff, and Amer M Zeidan. The use of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery *Expert Rev Hematol* 2013 Dec;6(6):677-695. doi: 10.1586/17474086.2013.853430.
- Amin AN, Lin J, Ryan A. Need to improve thromboprophylaxis across the continuum of care for surgical patients. *Adv Ther* 2010 Feb;27(2):81-93.



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



Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina

Godínez-Baca LE¹, Luna-Pérez D²

Resumen

ANTECEDENTES: la copeptina es un biomarcador reciente que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico temprano de pacientes con infarto agudo de miocardio; sin embargo, no se ha establecido su utilidad en el pronóstico de la supervivencia a corto plazo en estos pacientes.

OBJETIVO: determinar el valor pronóstico de la copeptina en la predicción de muerte temprana (28 días) en pacientes posinfarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo, observacional, realizado del 1 de enero de 2014 al 30 de septiembre de 2015 en una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio, en el que se cuantificó la copeptina sérica inicial y se analizó la mortalidad en 28 días, ajustada con factores de riesgo conocidos.

RESULTADOS: se incluyeron 34 pacientes que se clasificaron en riesgo bajo si tenían concentraciones séricas de copeptina iniciales ≤ 12 pmol/L; en riesgo intermedio entre 12.1 y 32.5 pmol/L y en riesgo alto ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente. Se encontró una razón de riesgos entre altos y bajos ajustado a factores de confusión de 15.9 (intervalo de confianza a 95% [IC95%] de 1.3 a 190; $p = 0.02$ por análisis multivariable de regresión de Cox).

CONCLUSIONES: la elevación de copeptina está directamente relacionada con el riesgo de muerte temprana en pacientes posinfarto agudo de miocardio y puede usarse como marcador de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: copeptina, infarto agudo de miocardio, mortalidad, pronóstico, México

¹Médico residente de Medicina Interna.

²Médico adscrito y profesor de Cardiología. Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Recibido: abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dra. Laura Elena Godínez Baca
laura.godinez@live.com

Este artículo debe citarse como

Godínez-Baca LE, Luna-Pérez D. Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):754-763.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1222>



Med Int Méx. 2017 November;33(6):754-763.

Early death risk stratification in post-myocardial infarction patients based on plasma copeptin levels.

Godínez-Baca LE¹, Luna-Pérez D²

Abstract

BACKGROUND: Copeptin is a novel biomarker that has demonstrated good diagnostic performance in the early diagnosis of patients with acute coronary syndrome; however, its prognostic performance in the short-term survival (28 days) has not been established.

OBJECTIVE: To determine the prognostic performance of copeptin for 28 day-mortality in patients with acute coronary syndrome.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, observational cohort of patients with acute coronary syndrome was done from January 1st 2014 to November 30 2015, measuring copeptin at presentation, registering deaths and event-free survivors over 28 days.

RESULTS: Thirty-four patients were included, stratified as having low risk of death if copeptin was ≤ 12 pmol/L, intermediate risk between 12.1 and 32.5 pmol/L, and high risk ≥ 32.5 pmol/L, with a mortality of 0%, 15% and 30%, respectively; hazard ratio between high and low adjusted to confuse factors of 15.9 (CI_{95%} 1.3-190; $p = 0.02$, Cox multivariable regression model).

CONCLUSION: Elevated concentrations of copeptin are directly proportional to a higher risk of all-cause mortality, hence it could be used as a prognostic marker.

KEYWORDS: copeptin, acute coronary syndrome, mortality, prognostic marker

¹Médico residente de Medicina Interna.

²Médico adscrito y profesor de Cardiología. Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Laura Elena Godínez Baca
laura.godinez@live.com

ANTECEDENTES

La principal causa de muerte en todo el mundo es la enfermedad aterotrombótica, manifestada principalmente por síndromes isquémicos coronarios agudos.¹ En México, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez ingresa anualmente alrededor de 1400 pacientes con

este diagnóstico, de un total de 14,000 consultas por síndromes isquémicos coronarios agudos.¹ Según datos del Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA) estos pacientes tienen mortalidad de 7.2%.²

En los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos, el diagnóstico y estratifica-

ción de riesgo realizados de manera oportuna, sustentados en la elevación de biomarcadores específicos, son decisivos porque repercuten directamente en la supervivencia de los pacientes. Hace poco, estudios demostraron que la elevación de copeptina sérica incrementa la sensibilidad diagnóstica en pacientes con infarto agudo de miocardio,³ especialmente los que acuden en búsqueda de atención médica en etapas tempranas, aun con concentraciones de troponina normales.^{4,5} De igual manera, la copeptina ha mostrado gran utilidad pronóstica por su elevación directamente proporcional al aumento en la mortalidad a 90 días posinfarto agudo de miocardio,^{3,6} así como mayor disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca residuales,⁷ incluso con mejor predicción a las establecidas por el péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP.^{8,9}

La copeptina, codificada en el cromosoma 20 y producida en neuronas hipotalámicas, es la porción terminal de la pre-provasopresina, molécula precursora de la hormona arginina vasopresina (AVP). Tiene 39 aminoácidos y se libera en relación equimolar con la AVP como respuesta fisiológica al estrés; sin embargo, la copeptina es más estable en la circulación y resulta más sencilla de medir.^{9,10} Tiene vida media de 10-12 horas^{11,12} y las concentraciones séricas normales se encuentran entre 3.1 y 13.1 pmol/L.³ Se ha establecido un punto de corte ≤ 14 pmol/L^{4,13} para excluir la posibilidad de infarto agudo de miocardio, con mayor sensibilidad que cuando se usan únicamente mediciones de troponina sérica.^{3,14} Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado su utilidad predictiva de muerte a 28 días posinfarto agudo de miocardio.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor pronóstico de la copeptina de mortalidad a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio, así como establecer puntos de corte predictivos, validando su correlación con la mor-

talidad estimada por las escalas pronósticas TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) y GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, efectuado en el Hospital Ángeles Metropolitano, del 1 de enero de 2014 al 30 de septiembre de 2015, en el que se incluyeron todos los pacientes que acudieron con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, establecido por un cardiólogo con base en criterios clínicos (dolor de más de 20 minutos típico anginoso), electrocardiográficos (aparición de ondas Q, cambios en el segmento ST o de la onda T) y bioquímicos (elevación de creatinfosfocinasa fracción MB dos veces su valor normal, una o más mediciones de troponina cardiaca mayor al percentil 99 o ambas). Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, procesos infecciosos agudos, enfermedad pulmonar crónica, eventos vasculares cerebrales y cirugías recientes (< 48 h) porque todas ellas son causas no cardiovasculares de elevación de copeptina.⁹ El proyecto fue previamente aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento informado en todos los casos.

Toma y procesamiento de muestras

Las muestras de sangre se tomaron a la llegada del paciente y se procesaron en el laboratorio del hospital. El punto de corte para diagnóstico de infarto agudo de miocardio por troponina I fue > 0.04 $\mu\text{g/L}$ de acuerdo con la recomendación del proveedor (Siemens Healthcare Diagnostics Munich, Alemania). Se realizó centrifugación de las muestras durante 30 min a 4°C, obteniendo el suero para cuantificación de copeptina. Las concentraciones de copeptina se determinaron por un inmunoensayo tipo sándwich (BRAHMS Kryptor GmbH Hennigsdorf, Alemania) con coeficiente de variación < 20% reportado por el fabricante.³



Seguimiento clínico y puntos finales

Los pacientes se revisaron diariamente durante su estancia hospitalaria y a los 28 días después del infarto agudo de miocardio, vía telefónica o en consultorio. Se registraron todos los eventos cardiovasculares desde su llegada hasta el final de este periodo. El punto final primario fue muerte los primeros 28 días posinfarto agudo de miocardio. Como puntos secundarios se analizaron las características de los pacientes según supervivencia y la correlación entre la mortalidad estimada por copeptina y estimada por las escalas TIMI y GRACE.

Análisis estadístico

Se resumieron los datos cuantitativos en medianas y sus rangos cuartílicos y las variables cualitativas en frecuencias simples y relativas en porcentaje. La comparación entre las variables cuantitativas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. Las concentraciones de copeptina se correlacionaron con las horas de evolución por el coeficiente de correlación de Pearson, así como estimado el coeficiente de determinación r^2 . Para establecer posibles puntos de corte se realizó una curva del receptor operante (curva ROC), con cálculo del área bajo la curva con sus intervalos de confianza a 95%. Con estos valores se estimaron tres puntos de corte comparables con las proporciones establecidas con las escalas TIMI y GRACE (riesgo < 5%, 6 a 20% y > 20%) y a estos riesgos se calcularon las razones de verosimilitud. La comprobación de la mortalidad se realizó con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Por último, se analizó la concordancia entre las predicciones de mortalidad de las escalas TIMI y GRACE con las concentraciones de corte estimadas por copeptina a través del estadístico de Kappa y Rho de Spearman. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando IBM SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). El valor de p menor de 0.05 se consideró con significación estadística.

RESULTADOS

Características de la población

Se atendieron 36 pacientes, 34 cumplieron los criterios de inclusión. Dos se excluyeron por no acceder al seguimiento. Las características de los pacientes según la supervivencia se muestran en el **Cuadro 1**. Se observó mayor frecuencia en el sexo masculino (94%). El intervalo de edad fue de 41 a 88 años, con media de 59 años y la mediana de edad fue mayor en los pacientes que fallecieron. El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la llegada de los pacientes varió de 0.5 hasta 168 horas, con media de 3 horas y éste fue más prolongado en los pacientes que fallecieron. El diagnóstico final fue infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en 21 pacientes (61%). Se realizó intervención coronaria percutánea en 29 pacientes (85%) con proporciones iguales en los que fallecieron y en los supervivientes. Los otros 5 pacientes recibieron tratamiento conservador por encontrarse fuera de tiempo de la ventana terapéutica.

Como se esperaba, los puntajes de las escalas TIMI y GRACE fueron más altos en los pacientes que fallecieron con respecto a los supervivientes.

En cuanto a los biomarcadores, se observó elevación de copeptina en 22 pacientes (64%). En 8 de ellos ocurrió aun en ausencia de troponina elevada. Las concentraciones de copeptina fueron desde 4.2 hasta 292 pmol/L, con media de 20 pmol/L.

Al final del periodo fallecieron 5 pacientes (mortalidad global de 17%), todos ellos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Copeptina y supervivencia a 28 días

Se observaron concentraciones de copeptina mayores en el grupo de pacientes fallecidos

Cuadro 1. Características de los pacientes según supervivencia

Dato	Supervivientes N = 29 (%)	Fallecidos N = 5 (%)	Total N = 34 (%)
Sexo; N (%) [§]			
Masculino	27 (93.1)	5 (100)	32 (94.1)
Femenino	2 (6.9)	0	2 (5.9)
Edad en años, med (mín-máx)	59 (41-88)	79 (43-89)	60 (41-89)
Horas del infarto; med (mín-máx)*	3 (0.5-168)	24 (3-192)	3 (0.5-192)
Tipo de infarto; N (%) [§]			
Con elevación del segmento ST	16 (55.2)	5 (100)	21 (61.8)
Sin elevación del segmento ST	13 (44.8)	0	13 (38.2)
Tratamiento; N (%) [§]			
Cateterismo	24 (86.2)	4 (80)	29 (85.3)
Médico	4 (13.8)	1 (20)	5 (14.7)
Puntaje TIMI; med (mín-máx)**	2 (0-12)	7 (4-10)	3 (0-12)
Puntaje GRACE; med (mín-máx)***	95 (62-219)	160 (111-185)	99.5 (62-219)
Concentraciones de copeptina en pmol/L; med (mín-máx) ⁺	20 (4.2-292)	46 (12.4-131)	21.5 (4.2-292)

[§] Prueba exacta de Fisher p > 0.05; prueba U de Mann-Whitney; * p = 0.11; *p = 0.019; **p < 0.001; ***p = 0.002.

respecto a los supervivientes (**Figura 1**). En el primer grupo se registró una media de 45 pmol/L; mientras que en el grupo de supervivientes la media fue de 15 pmol/L. En todos los casos la elevación de copeptina fue mayor durante las primeras 12 horas de evolución del infarto agudo de miocardio (**Figura 2**).

Para la predicción de mortalidad a 28 días, se observó que al establecer un punto de corte de copeptina ≥ 32.5 pmol/L, hay un área bajo la curva de 0.73 con sensibilidad de 80% (IC_{95%} de 38 a 95%), especificidad de 76% (IC_{95%} de 58 a 88%), razón de probabilidad positiva de 3.31 y razón de probabilidad negativa de 0.26 (**Figura 3**). También fue posible establecer razones de probabilidad de muerte a 28 días por concentraciones estratificadas de copeptina (**Cuadro 2**). Se observó que de los pacientes fallecidos, tres tuvieron concentraciones séricas ≥ 32.5 pmol/L, con razón de verosimilitud de 2.5 y porcentaje de mortalidad de 30%, es decir, los pacientes con concentraciones ≥ 32.5 pmol/L

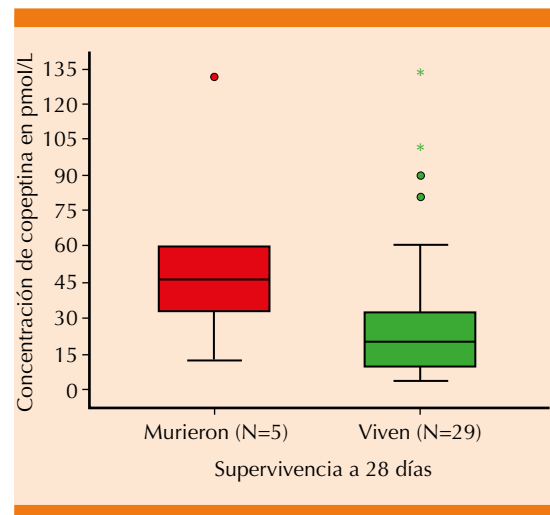


Figura 1. Distribución de las concentraciones de copeptina según supervivencia de los pacientes. El cuadrado representa los cuartiles 1 y 3, la línea horizontal, la mediana; los bigotes, las percentilas 10 y 90; los puntos son valores extremos.

tuvieron 2.5 veces mayor riesgo de muerte, con mortalidad de 30% en comparación con

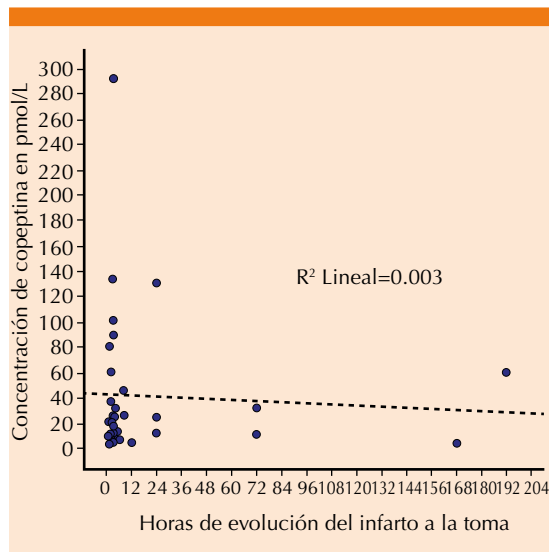


Figura 2. Correlación entre las horas de evolución del infarto de miocardio y las concentraciones de copeptina (pmol/L).

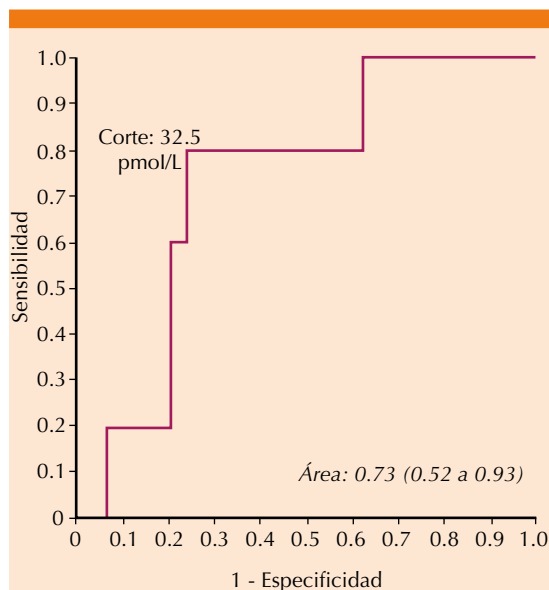


Figura 3. Curva ROC de predicción de muerte a 28 días según concentraciones de copeptina (pmol/L). Se observa un área bajo la curva de 0.73 con punto de corte de 32.5 pmol/L.

el estrato de pacientes con concentraciones ≤ 12 pmol/L, que tuvieron 0% de mortalidad.

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier (**Figura 4**), que estratifica a los pacientes en cuartiles por sus concentraciones séricas de copeptina y estima su riesgo de muerte ajustado por tiempo de evolución del infarto, confirmó los hallazgos en modelos Cox, en los que la copeptina es útil como predictor de mortalidad a 28 días posinfarto agudo de miocardio. Los pacientes pudieron clasificarse en riesgo bajo si tenía concentraciones ≤ 12 pmol/L, en riesgo intermedio con concentraciones de 12.1 a 32.5 pmol/L y en riesgo alto con concentraciones ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente (razón de riesgos 15.9 con IC_{95%} de 1.3 a 190; $p = 0.02$ por análisis multivariable de regresión de Cox). En este mismo análisis se observó que por cada hora de retraso en el diagnóstico, aumentó la mortalidad 2% (razón de riesgo: 1.02, IC_{95%} de 1.003 a 1.04, $p = 0.02$).

Supervivencia estimada por copeptina y escalas TIMI y GRACE

La mortalidad a 90 días observada en estudios previos⁶ menor a 5% cuando los pacientes tienen concentraciones de copeptina ≥ 11 pmol/L, 6-20% con concentraciones de 12 a 20 pmol/L o mayor a 20% cuando los pacientes tienen ≥ 21 pmol/L, en este estudio correlacionó escasamente al analizar la concordancia pronóstica de mortalidad estimada por copeptina con respecto a las escalas TIMI y GRACE (**Cuadro 3**) con valor de kappa 0.10. Asimismo, la correlación entre la mortalidad estimada por la escala TIMI respecto a la de GRACE tuvo mayor concordancia y correlación (**Cuadro 4**) con valor de kappa 0.52.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo, observacional, monocéntrico evaluó el valor de la copeptina con

Cuadro 2. Razones de probabilidad de muerte a 28 días por concentraciones estratificadas de coeptina

Concentraciones de coeptina (pmol/L)	Muertos N = 5	Supervivientes N = 29	Razón de verosimilitud	Porcentaje de letalidad
>32.5	3	7	2.5	30
12.1 a 32.5	2	11	1.05	15
≤ 12	0	11	0	0

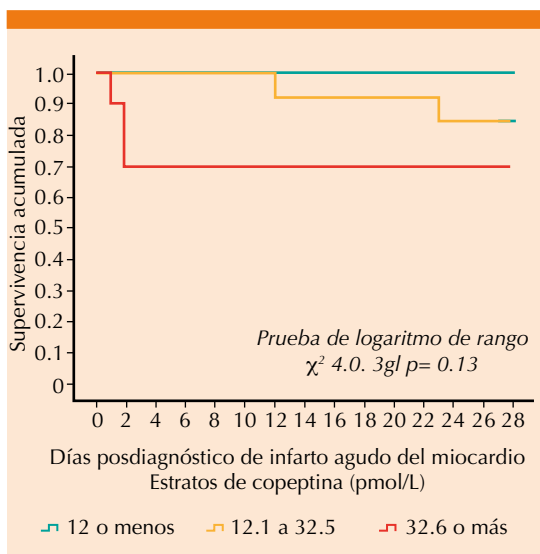


Figura 4. Curva Kaplan y Meier de supervivencia a 28 días en pacientes agrupados de acuerdo con cuartiles de coeptina sérica (pmol/L).

factor pronóstico de mortalidad a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio. Se reportan los siguientes hallazgos:

En cuanto a las características de los pacientes, la edad promedio y el tiempo de evolución del infarto fueron similares a lo reportado en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio;¹⁵⁻¹⁸ sin embargo la frecuencia que observamos en el sexo masculino fue significativamente mayor al 60-70% reportado en esos estudios. Confirmamos la mayor ocurrencia de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST respecto al infarto sin elevación del segmento T, como también se observó en otras publicaciones.^{7,13} El puntaje promedio GRACE en nuestro grupo de pacientes fue equiparable a los 104 y 110 puntos reportados, respectivamente, en los estudios de Thelin y su grupo¹³ y Vafaie y colaboradores¹⁵ en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Cuadro 3. Concordancia y correlación del pronóstico de mortalidad estimada por coeptina respecto de la estimada por TIMI y GRACE

Mortalidad		Estimada por coeptina			Estimado
		< 5%	6 a 20%	> 20%	
Estimada por TIMI	< 5%	5	5	6	Kappa: 0.10 p=0.31 Rho: 0.25 p=0.14
	6 a 20%	6	2	4	
	> 20%	0	0	6	
Estimada por GRACE	< 5%	7	4	8	Kappa: 0.25 p=0.01 Rho: 0.26 p=0.12
	6 a 20%	4	3	2	
	> 20%	0	0	7	

Rho de Spearman.



Cuadro 4. Correlación y concordancia del pronóstico de mortalidad estimada por la escala de TIMI respecto de la de GRACE.

Mortalidad		Estimada por la escala de GRACE		
		< 5%	6 a 20%	> 20%
Estimada por la escala de TIMI	< 5%	13	3	0
	6 a 20%	6	5	1
	> 20%	0	0	6

Kappa: 0.52 $p < 0.001$.

Rho de Spearman: 0.76 $p < 0.001$.

El 55% de nuestros pacientes (19) acudió con menos de 4 h de evolución del infarto. De ellos, 14 (73%) tuvieron coceptina > 12 pmol/L y 8 aun en ausencia de troponina elevada, lo que reafirma la importancia de la coceptina para establecer el diagnóstico en etapas tempranas del infarto agudo de miocardio propuesta en estudios recientes,⁵ así como su valor predictivo negativo (VPN) > 99% cuando se usa junto a la troponina I.^{4,14,10,19}

La media de coceptina observada en nuestro estudio fue mayor a la observada en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio;^{3,8,16-18} sin embargo, similar a la media observada en el trabajo publicado por Thelin y su grupo¹³ y el estudio CHOPIN,⁴ cuya importancia radica en haber sido el primero que evaluó el valor predictivo negativo de la coceptina para descartar infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento T y que, a la vez, estableció su capacidad predictiva de muerte a 180 días. Por último, la media de coceptina que observamos fue menor a la reportada por el estudio de Marston y su grupo, cuya contribución fue establecer el riesgo de infarto agudo de miocardio en los pacientes con dolor torácico que acuden aun con concentraciones de troponina normales, pero de coceptina elevadas.²⁰ Como se esperaba, observamos una media menor en los supervivientes (20 pmol/L) respecto a los fallecidos (46 pmol/L),

ambos por encima de lo observado en el estudio de Katan y su grupo,²¹ quienes reportaron 6.5 pmol/L en los supervivientes y 18.5 pmol/L en los fallecidos posinfarto agudo de miocardio. Como en los trabajos publicados por Reinstadler y su grupo¹⁰ y Slagman y colaboradores,¹⁴ también registramos mayor elevación de coceptina las primeras 12 horas posinfarto.

El punto de corte establecido en este estudio ≥ 32.5 pmol/L para predicción de muerte temprana es similar al establecido en el estudio de Von Haehling y su grupo,³ en el que encontraron que los pacientes que murieron o tuvieron reinfarto o evento vascular cerebral posinfarto agudo de miocardio tuvieron una media de coceptina ≥ 31 pmol/L, a diferencia de 8 pmol/L en el grupo de pacientes que no los padecieron en tres meses; sin embargo, la mortalidad global fue significativamente menor en ese estudio (2.8%) en comparación con el 17% observado en el nuestro.

La distribución de mortalidad por los estratos de coceptina varió de 0% en el primer estrato (≤ 12 pmol/L) hasta 30% en el último estrato (≥ 32.5 pmol/L), se encontró que por cada 10 pmol/L de elevación en coceptina, el porcentaje de mortalidad aumentó 15%. Nuestros hallazgos confirman los resultados publicados por Alehagen y su grupo,²² en el que por cada aumento de 10 pmol/L de coceptina también se incrementa la mortalidad con razón de verosimilitud de 1.21.²² No obstante, ambos estudios difieren en el diseño, pues en este último se analizó la mortalidad a largo plazo (13 años) y la estratificación de los pacientes fue distinta (por cuartiles) con mortalidad de 38.5% si tenían < 5.7 pmol/L, 38% entre 5.7 y 9.9 pmol/L, 46% entre 9.9 y 18 pmol/L y 69% cuando tenían > 18 pmol/L.

Las siguientes limitaciones del estudio ameritan consideración: se trata de una investigación

realizada en un solo centro hospitalario y los resultados necesitan replicarse en estudios multicéntricos; sin embargo, las características de nuestros pacientes son comparables a lo mostrado en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio, por lo que los hallazgos se consideran representativos.

CONCLUSIONES

Este estudio es el primero en demostrar la utilidad de la copeptina como biomarcador pronóstico de supervivencia a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio. Permitió estratificar en riesgo bajo a los pacientes con concentraciones séricas ≤ 12 pmol/L, con riesgo intermedio con 12.1 a 32.5 pmol/L y con riesgo alto ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente. Los resultados mostrados implican beneficio sustancial para los pacientes y proveedores de salud en escenarios de infarto agudo de miocardio, por lo que para confirmar estos hallazgos se necesitan otros estudios prospectivos.

Conflicto de interés

Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics BRAHMS GmbH financió el procesamiento de las muestras de copeptina, no participó en el diseño del estudio, su realización, análisis de resultados, redacción del manuscrito o decisión de publicación del mismo.

REFERENCIAS

- Martínez Ríos MA. Infarto agudo de miocardio: documento de Postura. Academia Nacional de Medicina. Ciudad de México: Intersistemas, 2014;130.
- Huerta Robles B. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos. Arch Cardiol Mex 2007;77:S4 214-18.
- Von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, y col. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2012;162:27-32.
- Maisel A, Mueller C, Neath SX, y col. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:150-60.
- Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, y col. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac troponin I for rapid rule out of myocardial infarction. Int J Cardiol 2015;190:170-76.
- Xue Y, Shah K, Maisel A, y col. Increased 90 day mortality in patients with elevated copeptin: secondary results from the biomarkers in acute heart failure (BACH) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:10A.
- Kelly D, Squire I, Khan SQ, et al. C-terminal proasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. J Cardiac Fail 2008;14:739-45.
- Voors A, Von Haehling S, Anker S, et al. C-terminal proasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. Eur Heart J 2009;30:1187-94.
- Yalta K, Yalta T, Sivri N, et al. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. Int J Cardiol 2013 Sep 1;167(5):1750-9.
- Reinstadler S, Klug G, Feistritz HJ, et al. Copeptin testing in acute myocardial infarction: ready for routine use? Dis Markers 2014:1-8.
- Katan M, Muller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. Critical Care 2008;12:117.
- Marston N, Maisel A. The prognostic value of copeptin in patients with acute chest pain. Expert Rev Cardiovasc 2014;12(10):1237-42.
- Thelin J, Borna C, Erlinge D, et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule out of ACS: a prospective observational study. BMC Cardiovasc Disord 2013;13:1-8.
- Slagman A, Searle J, Muller C, et al. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction. Clin Chem 2015; 61:1273-82.
- Vafaie M, Biener M, Mueller M, et al. Addition of copeptin improves diagnostic performance of point of care testing (POCT) for cardiac troponin T in early rule-out of myocardial infarction- A pilot study. Int J Cardiol 2015;26-30.
- Khan S, Dhillon O, O'Brien R, y col. C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction peptide (LAMP) study. Circulation 2007; Apr 24;115(16):2103-10.
- Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, y col. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. Am Heart J 2013;166:30-37.
- Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, et al. Use of copeptin and high sensitive cardiac troponin T for diagnosis and



- prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;190:190-97.
19. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1 hour copeptin. *Clin Chem* 2015;61:1-8.
 20. Marston N, Shah K, Mueller C. Serial sampling of copeptin levels improves diagnosis and risk stratification in patients presenting with chest pain: results from the CHOPIN trial. *Emerg Med J* 2016 Jan;33(1):23-9.
 21. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:1-6.
 22. Alehagen U, Dehlstrom U, Rehfeld J, et al. Association of copeptin and N-terminal pro-BNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305(20):2088-95.

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[®]



Adaptación fisiológica en microgravedad

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², Carrillo-Córdova CA²

Resumen

El desarrollo de la investigación encargada de evaluar la adaptación fisiológica del ser humano en el ambiente de ingravidez del espacio está repleto de desafíos especiales. El campo de las ciencias biológicas en condiciones de microgravedad está estrechamente ligado a la exploración del hombre del espacio. Existe una respuesta adaptativa que permite explicar los fenómenos de adaptación de la fisiología humana a situaciones de microgravedad, en este trabajo se exponen los cambios más significativos en respuesta a la adaptación en microgravedad.

PALABRAS CLAVE: adaptación, fisiología, microgravedad.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):764-769.

Physiologic adaptation in microgravity.

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², Carrillo-Córdova CA²

Abstract

The development of research responsible for evaluating the physiological adaptation of the human being in the weightless environment of space is filled with challenges. The field of biological sciences in microgravity conditions is closely linked to human exploration of space. There is an adaptive response that helps to explain the phenomena of adaptation of human physiology in microgravity situations, in this work the most significant changes are set in response to the adaptation in microgravity.

KEYWORDS: adaptation; physiology; microgravity

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Presidente de la Sociedad Mexicana de Medicina del Espacio.

² Pasante de Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: 2 de febrero 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma@comexane.org

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA. Adaptación fisiológica en microgravedad. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):764-769.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1671>



ANTECEDENTES

El desarrollo de la investigación encargada de evaluar la adaptación fisiológica del ser humano en el ambiente de ingravidez del espacio está repleto de desafíos especiales. Como tal, los vuelos espaciales tripulados han sido relativamente poco frecuentes y costosos, lo que ha derivado en sólo un número pequeño de sujetos disponibles a investigar y la significación estadística de los resultados ha sido, como tal, difícil de evaluar. Además, por razones válidas y comprensibles, los tipos de mediciones realizadas sobre el ser humano han sido limitados. El equipo utilizado en el entorno del espacio ha tenido que ser especialmente diseñado para cada tarea y, por tanto, el desarrollo de tecnología más compleja ha requerido periodos de prueba más prolongados. Por último, cualquier respuesta fisiológica observada en la población de astronautas es, en realidad, el resultado de una combinación o integración de las respuestas de varios sistemas orgánicos, cada uno respondiendo de manera simultánea a los desafíos impuestos por los vuelos espaciales y la ingravidez.¹

El campo de las ciencias biológicas en condiciones de microgravedad está estrechamente ligado a la exploración del hombre del espacio. El trabajo de nuestra comunidad científica está destinado a ser aplicado directamente a la medicina espacial. Estos estudios se llevan a cabo como parte de un enfoque más fundamental, a fin de comprender cómo la gravedad afecta a la fisiología. No debemos olvidar que la gravedad ha configurado la vida terrestre a lo largo de cientos de millones de años. Ambas condiciones de microgravedad (reales o simuladas) se utilizan en modelos de investigación fisiológica.

El sistema cardiovascular es particularmente sensible a las condiciones ambientales, especialmente la gravedad y las contramedidas implementadas en la actualidad no han sido lo

suficientemente capaces de prevenir los trastornos cardiovasculares impuestos por el medio ambiente espacial.

Para las agencias espaciales y los equipos de investigación que estudian cómo el entorno espacial altera el sistema cardiovascular, los últimos años han sido muy significativos en varios aspectos:²

- En términos de recursos utilizados (con programas internacionales para simular la microgravedad en la Tierra y el lanzamiento y puesta en marcha del módulo Columbus de la Estación Espacial Internacional).
- En términos del contexto internacional, en particular con el desarrollo de un ambicioso programa espacial chino junto con programas a largo plazo de la NASA, de la Agencia Espacial de Rusia y de la Agencia Espacial Europea.
- En términos de objetivos, con un cambio hacia vuelos de larga duración: el retorno del hombre a la Luna y los preparativos para una misión a Marte.

El conocimiento de las características físicas del espacio propiamente dicho resulta fundamental en Medicina Espacial para comprender las alteraciones fisiológicas surgidas como consecuencia de la exposición a ese medio hostil y antinatural.

La envoltura gaseosa o atmósfera que posibilita la vida en la Tierra depende en su configuración de la fuerza de atracción terrestre o gravedad y de la radiación térmica solar que propende a la masa de gas a expandirse en el espacio adyacente. Entre ambas fuerzas existe un equilibrio permanente que determina en la vertical un decrecimiento continuo de densidad y presión.

A medida que aumenta la distancia a la Tierra, la densidad gaseosa va haciéndose menor, de manera que a los 700 km de la superficie terrestre, las colisiones de las partículas resultan inmensurables. A ese nivel se establece el límite entre la Tierra y el espacio. Por encima de los 700 km se extiende la exosfera, zona donde se mueven libremente partículas de aire. Esta área va haciéndose progresivamente más evanescente hasta constituir el espacio propiamente dicho. A nivel del espacio la densidad de las partículas gaseosas es del orden de 1 a 10 cc.

En el área de transición o "borde espacial", se distinguen dos zonas importantes: *a)* la *línea de Karman*, situada a unos 80 km, representa la máxima altitud que permite ascender a una aeronave bajo control aerodinámico de su estructura. Por encima de esta línea, la dirección de los vehículos espaciales se lleva a cabo mediante jets a reacción; *b)* entre 180 y 200 km de altura la resistencia del aire es insignificante y se considera el límite mecánico entre la atmósfera y el espacio. Los vuelos tripulados en órbita alrededor de la Tierra se efectúan entre 240 y 500 km de altitud, los científicos deben proveer a los vehículos espaciales soporte frente a la ausencia de atmósfera, frente a los efectos de las radiaciones y frente a una potencial colisión con pequeños objetos espaciales.

Las fuerzas inerciales y rotacionales que actúan sobre un astronauta en vuelo orbital pueden afectar su salud, su productividad e incluso su supervivencia. Se distinguen dos fuerzas fundamentales:

a) Las aceleraciones y deceleraciones producidas durante el lanzamiento del vehículo espacial y las que acontecen cuando el vehículo se introduce de nuevo en la atmósfera terrestre. En los primeros vehículos espaciales estas aceleraciones alcanzaban valores de 8 G (en sentido tórax-espalda) y las reentradas a la

Tierra, valores de más de 6 G en el acmé de la deceleración. Sin embargo, en los vuelos espaciales más recientes, la técnica ha permitido no superar más de 3.4 G en las aceleraciones y más de 1.2 G en las deceleraciones (en sentido cabeza-pies). No obstante, el periodo en que operan es mayor (17 a 20 min); ello redundará en importantes implicaciones adaptativas del sistema cardiovascular.

b) En segundo término, debe considerarse la ausencia de gravedad. Esta carencia de peso sucede cuando el vector de fuerza gravitacional queda equilibrado por la fuerza centrífuga que experimenta el vehículo espacial durante su trayectoria tangencial a la superficie terrestre.

La gravedad cero constituye el factor más determinante de la operación espacial puesto que entraña importantes implicaciones médicas y conductuales en las tripulaciones. Se trata de una experiencia vital nueva. Los efectos biológicos de la gravedad cero son objetivables y afectan la mayor parte de las funciones corporales. En general, la adaptación a un ambiente de gravedad cero supone un desacoplamiento respecto a las condiciones basales del prevuelo y esta nueva condición o reajuste comporta una serie de adaptaciones cuando el astronauta retorna de nuevo a las condiciones terrestres.³

Adaptación fisiológica en microgravedad

Durante el vuelo espacial se produce un fenómeno de extrema trascendencia para el organismo: el desplazamiento de los fluidos orgánicos en sentido cefálico. Al mismo tiempo y por complejos mecanismos, se reduce el volumen total de agua corporal, con el consiguiente desarrollo de hipovolemia. La hipovolemia y la redistribución de líquidos se inician cuando el astronauta adopta para el despegue la posición en decúbi-



to, con piernas elevadas. Una vez ingresado el vehículo en órbita, la redistribución de líquidos concluye y se mantiene a lo largo de la estancia en el espacio.

Durante esta etapa se producen los siguientes cambios metabólicos y endocrinos:

- Alcalosis transitoria.
- Aumento en la secreción de adrenalina y mineralocorticoides.
- Exacerbación de las respuestas simpáticas, incluida la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Esta respuesta adaptativa permite explicar en cierta medida los fenómenos de la cinetosis espacial, la alteración de los patrones del sueño o la fatiga subaguda que aparece transcurridos seis meses de estancia en el espacio.

Sistema vestibular

La exposición a un ambiente privado de gravedad repercute notablemente en el sistema neurovestibular, regulador de la orientación y del equilibrio. Su disfunción genera los síntomas propios de la cinetosis espacial. Afecta entre 40 y 50% de los tripulantes. Su incidencia sería aún más elevada de no recurrir un buen número de tripulantes a la administración de medicación anticinestósica.

A diferencia de la cinetosis terrestre, la cinetosis espacial se caracteriza por los síntomas siguientes: malestar general, anorexia, letargia y cefalea. La actividad fuera del vehículo espacial no genera nuevos síntomas.

En relación con la cinetosis, parece existir una predisposición individual e, incluso, en cada individuo acontecen modificaciones de la susceptibilidad en el curso de su vida astronáutica.

Los síntomas aparecen justamente después de producirse el ingreso en órbita y se agravan con los cambios de posición cefálica y con los movimientos del cuerpo. En general, desaparecen en el transcurso de dos a cuatro días. La susceptibilidad a la cinetosis se mantiene por algún tiempo durante la fase de posvuelo. Los tripulantes del *Skylab* tardaron una media de 10 días en recuperar la estabilidad postural.⁴

Existen varias teorías para explicar el origen de la cinetosis:

Conflicto sensorial: se produce un desequilibrio entre los datos proporcionados por los otolitos, los canales semicirculares, la información visual y la originada a nivel de los presoreceptores de la piel y propioceptores articulares.

Redistribución de los fluidos orgánicos originada por la ausencia de gravedad: modifica las condiciones de la endolinfa en el órgano estado-acústico.

Asimetría de los otolitos: en ciertos individuos existe un desequilibrio en la función de los otolitos de cada oído, compensado a nivel central en ambiente de gravedad; la ausencia de gravedad descompensa este equilibrio hasta que los centros compensatorios centrales restablecen de nuevo el equilibrio de los otolitos.

Respuestas sensoriales

Sentido del oído: no se han registrado cambios en los niveles de audición durante los exámenes posvuelo.

Sentido de la vista: en ambiente espacial la visión experimenta cambios subjetivos:

- La ausencia del filtrado atmosférico determina que la luz se perciba con más brillantez.

- Las áreas no iluminadas directamente por la luz solar aparecen como más oscuras.
- La presión intraocular se encuentra discretamente disminuida de forma transitoria en el posvuelo.

Ilusiones cenestésicas: se trata del fenómeno de la *oscilopsia*. El astronauta cree que los objetos se mueven cuando realiza movimientos pasivos o voluntarios de la cabeza. Durante la reentrada a la atmósfera, e inmediatamente después del aterrizaje, los astronautas perciben que los movimientos de la cabeza originan la ilusión de automovimiento y la ilusión de movimiento del entorno (*oscilopsia*). Este fenómeno se debe al reajuste compensatorio de los movimientos oculares a un ambiente de microgravedad; cuando el astronauta regresa al ambiente de gravedad se produce un nuevo reajuste.⁵

Equilibrio postural

La ausencia de peso (gravedad) origina modificaciones propioceptivas. Los órganos sensoriales *reinterpretan* la realidad circundante. El reajuste al regresar a la Tierra produce diversas respuestas adaptativas: *a)* sensación de giro cuando el astronauta trata de deambular de frente; *b)* inestabilidad; *c)* sensación de desplazamiento lateral al andar de frente, como si una mano gigantesca empujase lateralmente; *d)* los movimientos de la cabeza y cuello al andar se perciben como de mayor amplitud, exagerados; *e)* al mantener la vertical, se puede tener la sensación de estar vencido hacia delante.

Se trata de respuestas que reflejan la incongruencia suscitada en los órganos sensoriales y en el aparato neuromuscular por la situación de ausencia de gravedad.

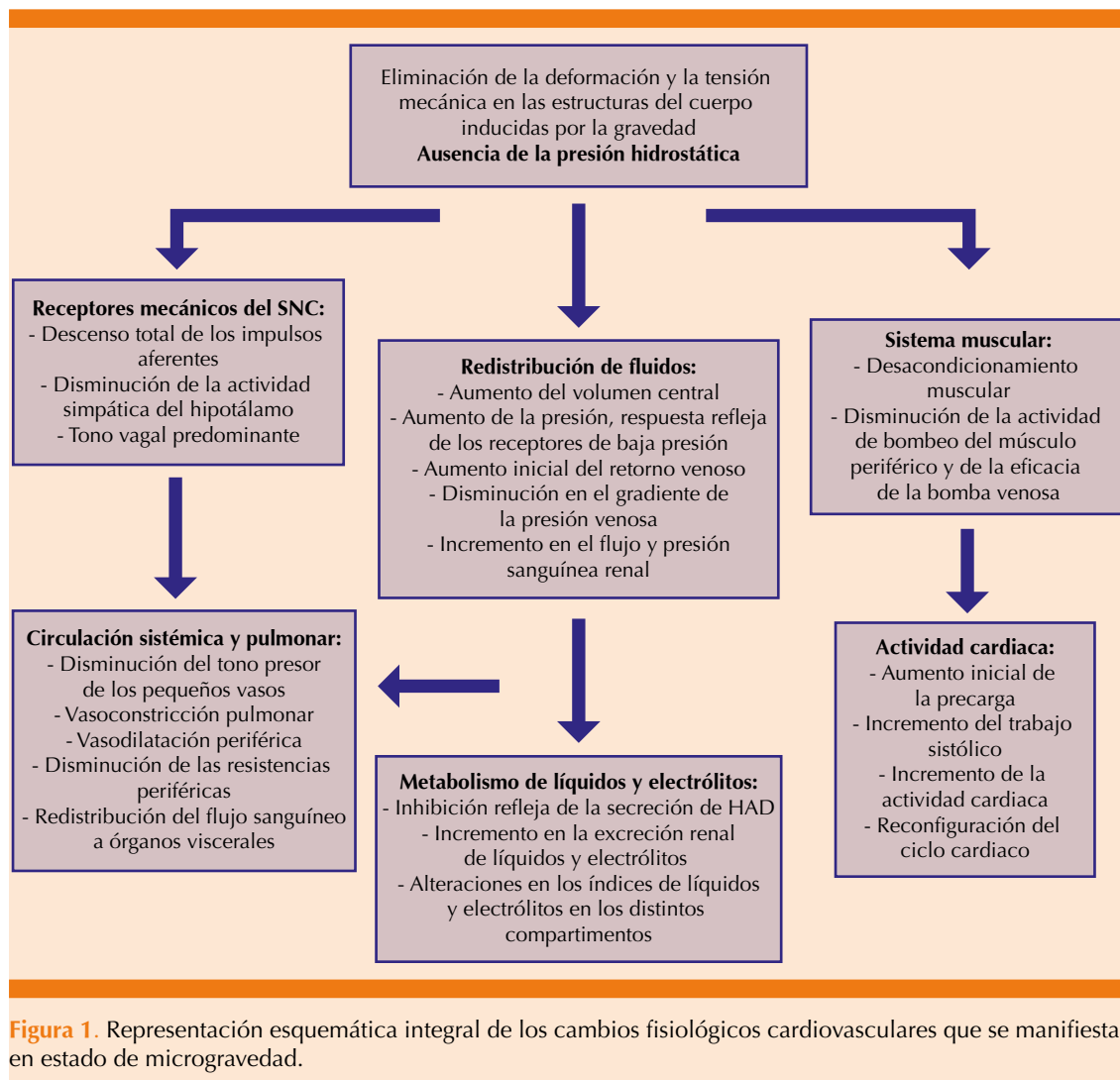
Sistema cardiovascular

La exposición el organismo humano a un ambiente exento de gravedad condiciona una compleja adaptación del sistema cardiovascular. Al respecto existe una importante labor de investigación. En las investigaciones desarrolladas en humanos, la alteración orgánica más significativa determinada por la ausencia de gravedad radica en la redistribución de fluidos hacia territorio cefálico. Tal alteración origina sobrecarga cardíaca e incremento de presiones intravasculares: *a)* el volumen minuto cardíaco sufre un discreto incremento durante el vuelo, presenta máximos durante la fase de lanzamiento y la reentrada a Tierra, la recuperación a valores basales transcurre durante aproximadamente tres semanas durante el posvuelo; *b)* la presión arterial diastólica disminuye durante el vuelo, la presión arterial media está reducida en el posvuelo; *c)* el volumen latido se incrementa en las primeras 24 horas de vuelo, posteriormente se reduce; en el posvuelo se registra reducción de 15% en promedio; *d)* el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo sigue los mismos patrones evolutivos; *e)* el espesor de la masa del ventrículo izquierdo muestra en el posvuelo disminución en torno a 11%.

El reajuste cardiovascular durante el posvuelo requiere varias semanas (tres a cuatro en promedio).^{6,7} **Figura 1**

CONCLUSIONES

En la actualidad el turismo espacial y los viajes espaciales son una realidad. La medicina espacial es una nueva rama de la medicina que se encarga de estudiar no solamente la adaptación fisiológica a la ingravidez, sino también las enfermedades que se manifiestan durante la estancia prolongada en microgravedad y en los vuelos espaciales largos. Nuestro país está dando los



primeros pasos en relación con esta interesante y novedosa subespecialidad.

REFERENCIAS

1. White RJ, Leonard JI, Rummei JA, Leach CS. A systems approach to the physiology of weightlessness. *J Med Systems* 1982;6:343-358.
2. Navasiolava N, Custaud MA. What are the future top priority questions in cardiovascular research and what new hardware needs to be developed? *Respir Physiol Neurobiol* 2009;169S:S73-S74.
3. Clément G. *Fundamentals of Space Medicine*. 2nd ed. Chapter 1: Introduction to Space Life Sciences. Springer 2007;1-44.
4. Crampton GH, editor. *Motion and Space Sickness*. Boca Ratón: CRC Press, 1990.
5. Clément G, Reschke MF. Neurosensory and sensory-motor functions. In: *Biological and Medical Research in Space: An Overview of Life Sciences Research in Microgravity*. Moore D, Bie P, Oser H (eds) Heidelberg: Springer-Verlag, Chapter 4. Springer 2014;178-258.
6. Hargens AR, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;169S:S30-S33.
7. Antonutto G, di Prampero PE. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:283-291.



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}**





La adiponectina como blanco terapéutico

Gómez-Romero P¹, Alarcón-Sotelo A¹, Rodríguez-Weber F², Díaz-Greene E³

Resumen

La adiponectina es una adipocina con acciones ubicuas, con propiedades antiinflamatorias y efectos antiapoptóticos. Entre sus acciones, esta proteína aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular. Las concentraciones reducidas de adiponectina se asocian con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Debido a esta evidencia, los esfuerzos de los estudios básicos y clínicos se han enfocado a ampliar la comprensión del metabolismo de esta proteína, así como al desarrollo de métodos para modular su concentración y su bioactividad como prometedoras herramientas terapéuticas. El objetivo de este trabajo es revisar el metabolismo de la adiponectina y explorar su utilidad como objetivo terapéutico.

PALABRAS CLAVE: adiponectina, obesidad, aterosclerosis, riesgo cardiovascular.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):770-777.

Adiponectin as therapeutic target.

Gómez-Romero P¹, Alarcón-Sotelo A¹, Rodríguez-Weber F², Díaz-Greene E³

Abstract

Adiponectin is an adipokine with ubiquitous actions, anti-inflammatory properties and antiapoptotic effects. Among its actions, this protein increases insulin sensitivity and reduces cardiovascular risk. A reduced level of adiponectin is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis and cardiovascular disease. Due to this evidence, the efforts of the basic and clinical studies have been directed to increase the understanding of the metabolism of this protein, as well as to develop methods to modulate its concentration and its bioactivity. The aim of this work is to review the metabolism of adiponectin and to explore its usefulness as a therapeutic target.

KEYWORDS: adiponectin; obesity; atherosclerosis; cardiovascular risk

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

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

Recibido: 24 de marzo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Pedro Gómez Romero
rgp1089@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):770-777. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1672>



ANTECEDENTES

Durante las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una pandemia y en un reto para la salud pública de nuestro país y de todo el mundo debido a su creciente prevalencia, a su asociación con múltiples enfermedades crónico-degenerativas y a sus repercusiones económicas. En nuestro país, la última Encuesta Nacional de Salud reportó prevalencia de sobrepeso de 38.8% y de obesidad de 32.4%, con incremento promedio anualizado de 1.3%.¹ La asociación de la obesidad con otras comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, hígado graso no alcohólico, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, enfermedades neurodegenerativas y algunos tipos de cánceres, ha derivado en un profundo interés por el estudio de la fisiopatología del tejido adiposo. Esto permitió la evolución de la comprensión de su funcionamiento, yendo del concepto de un reservorio pasivo de energía hacia la noción actual de un dinámico órgano endocrino.² Un evento clave para la redefinición del funcionamiento del tejido adiposo como tal órgano endocrino fue el descubrimiento de la leptina en 1994,³ la primera hormona secretada por los adipocitos descrita. Otros de estos compuestos, denominadas en conjunto adipocinas, se descubrieron en los años subsecuentes, mientras se dilucidaban sus funciones autocrinas en el mismo tejido adiposo y sus propiedades endocrinas como mensajeras entre éste y otros órganos con importantes funciones metabólicas, como el páncreas, el hígado, el músculo, el sistema nervioso central y el sistema inmunitario.^{4,5} Estas adipocinas incluyen leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), resistina, interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), omentina, apelina, visfatina, entre muchas otras.⁶ La obesidad está ligada a una disfunción del metabolismo y de las vías de señalización de estas adipocinas, fenómeno que ha demostrado ser piedra angular de la fisiopatología de varias de las comorbilidades metabólicas asociadas con esta enfermedad.^{2,5}

A mediados del decenio de 1990, varios grupos de investigación identificaron de forma casi simultánea una proteína secretada abundantemente por el tejido adiposo denominada apM1, Acrp30, AdipoQ, GBP28 o adiponectina.⁷⁻¹⁰ A partir de entonces, se ha descrito su papel en la homeostasia metabólica y cardiovascular. Entre sus acciones, tiene propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular.¹¹ También se ha demostrado en múltiples estudios la asociación entre concentraciones bajas de adiponectina con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, enfermedades osteoarticulares, apnea obstructiva del sueño y varios tipos de cáncer.^{12,13} Debido a esta evidencia, los esfuerzos de los estudios de investigación básica y clínica se han enfocado al desarrollo de métodos para modular el metabolismo de la adiponectina como un prometedor blanco terapéutico, ya sea aumentando su producción, su disponibilidad o su bioactividad. Distintos fármacos han demostrado lograr este objetivo, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las tiazolidinedionas, entre muchos otros.¹⁴

El objetivo de este trabajo es revisar el metabolismo de la adiponectina y explorar su utilidad como objetivo terapéutico.

Estructura, metabolismo, receptores y mecanismo de acción

La adiponectina es una de las adipocinas más abundantes en el ser humano, con intervalo de concentraciones plasmáticas de 5 a 30 mcg/mL,¹⁰ con lo que representa 0.01% del total de proteínas plasmáticas.¹⁵ El gen de esta proteína está ubicado en el brazo largo del cromosoma 3, en el locus 3q27. Este locus está relacionado con aumento del riesgo cardiovascular y con diferentes componentes del síndrome metabólico.¹⁶

La síntesis de la adiponectina está regulada por diferentes mecanismos. El principal es el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- γ), un regulador de la diferenciación celular y del metabolismo, que aumenta la expresión de la adiponectina al ser activado.¹⁶ Asimismo, los estados proinflamatorios disminuyen la expresión de esta proteína; el estrés oxidativo,¹⁷ la existencia de moléculas como el TNF- α ,¹⁸ la proteína C reactiva¹⁹ o la IL-6²⁰ inhiben la expresión de la adiponectina. Las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en personas obesas; se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de adiponectina con el índice de masa corporal.²¹ También se ha observado que las concentraciones de esta proteína son menores en sujetos masculinos y en pacientes con resistencia a la insulina o con diabetes mellitus tipo 2.²² No se ha demostrado claramente una relación respecto de la variación de la expresión de la adiponectina según la localización de los depósitos de tejido graso en el cuerpo, aunque se ha sugerido que hay mayor expresión de esta proteína en el tejido subcutáneo que en el tejido adiposo intraabdominal.^{23,24}

En cuanto a su estructura, la adiponectina es una proteína de 30 kDa⁷ y está constituida por cuatro componentes: un péptido de señalización, una región variable, un dominio tipo colágeno y un dominio globular terminal.²⁵ En la circulación, su estructura puede constituir tres complejos poliméricos diferentes: un trímero, un hexámero y un multímero de alto peso molecular constituido de 12 a 18 monómeros.²⁶ La mayor parte de la adiponectina intracelular se presenta en forma de multímeros de alto peso molecular, mientras que en la circulación se presenta como oligómeros de bajo peso molecular. Se ha descrito que el multímero de alto peso molecular es la forma más activa de la adiponectina, que es responsable de la disminución de la produc-

ción de glucosa hepática.¹⁴ Las otras formas poliméricas podrían tener mayor actividad en la vasculatura, el sistema nervioso central y el músculo esquelético.²⁷

La adiponectina tiene dos receptores: adipoR1 y adipoR2. El primero se expresa de forma ubicua, mientras el segundo se expresa principalmente en el hígado.^{28,29} Éstos son receptores transmembrana con siete dominios.^{28,29} En los últimos años se ha propuesto la relación entre la adiponectina y la T cadherina como un receptor adicional, que está presente en los cardiomiocitos, las células de músculo liso vasculares y las células endoteliales; sin embargo, las acciones que lleva a cabo al unirse con la adiponectina aún se encuentran en estudio.^{30,31} Con la unión de la adipocina con sus receptores adipoR1 y adipoR2, se activan la proteincinasa dependiente de adenosinmonofosfato (AMPK), PPAR- γ y la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK). Mediante diferentes vías de señalización, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la síntesis hepática de glucosa y promueve la oxidación de ácidos grasos.^{28,29} Sus acciones multisistémicas se resumen en el **Cuadro 1**.

Estrategias terapéuticas relacionadas con la adiponectina

Debido a su papel como antiinflamatorio, promotor de la sensibilidad a la insulina, así como sus efectos cardioprotectores y antiaterogénicos, la adiponectina representa un atractivo blanco terapéutico contra la obesidad y otros padecimientos metabólicos asociados. Aunque en los modelos preclínicos se ha demostrado que la administración de adiponectina recombinante mejora el control glucémico y las concentraciones de lípidos, promueve la pérdida de peso, reduce la esteatosis hepática y disminuye los marcadores de inflamación,^{14,32} su uso clínico en humanos resulta complejo. Por un lado, es necesario conseguir altas concentraciones

**Cuadro 1.** Efectos multisistémicos de la adiponectina^{11,26,61,62}

Sistema nervioso central	Liberación de GH y LH Regulación del apetito
Corazón	Disminución de apoptosis del miocito Aumento de señalización de AMPK Disminución de producción de TNF- α Aumento de captación de glucosa y ácidos grasos
Hígado	Disminución de lipogénesis Disminución de gluconeogénesis Aumento de captación de glucosa Aumento de oxidación de ácidos grasos
Páncreas	Promoción de supervivencia de célula beta Disminución de la apoptosis Aumento de la secreción de insulina
Endotelio	Aumento de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial Disminución del estrés oxidativo Disminución de la adhesión de macrófagos al endotelio vascular Disminución de la acumulación subendotelial de lípidos
Sistema inmunitario	Aumento de la proliferación de macrófagos M2 Disminución de la expresión de IL-6, TNF- α e IFN- γ Disminución de la actividad fagocítica de macrófagos y de su maduración a células espumosas Aumento de expresión de IL-10 e IL-1RA
Sistema músculo-esquelético	Oxidación de ácidos grasos Aumento de la sensibilidad a la insulina
Tejido adiposo	Expansión del número de adipocitos Reducción de mediadores inflamatorios Aumento de la sensibilidad a la insulina
Riñones	Disminución de la apoptosis de podocitos

IFN- γ : interferón gamma; IL-1RA: antagonista del receptor de interleucina 1.

plasmáticas de adiponectina para lograr estos efectos. En segunda instancia, para obtener una molécula funcional es necesario su procesamiento postraducciona l intracelular. Por último, su vida media corta constituye un obstáculo adicional.³³ Por todo lo anterior, los esfuerzos para el desarrollo de herramientas terapéuticas se han concentrado en aumentar la concentración y la actividad de la adiponectina endógena.

Diversas familias de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 y de enfermedades cardiovasculares aumentan las concentraciones de adiponectina y promueven sus efectos.³³ La mayor parte de los mecanismos que logran estas acciones no están completamente descritos;

una comprensión más amplia de éstos abrirá las puertas para elucidar blancos terapéuticos más específicos.

Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona, son agentes sensibilizadores de la insulina agonistas de PPAR- γ . Éstos tienen efectos protectores contra la aterosclerosis y la disfunción endotelial, que están mediados parcialmente por modificaciones en la regulación de la adiponectina.³⁴ Este grupo de fármacos aumenta la transcripción y la secreción de adiponectina, elevando sus concentraciones dos a tres veces en sujetos sanos y en pacientes obesos y diabéticos.^{35,36} Las tiazolidinedionas también incrementan la proporción de adiponectina de

alto peso molecular, promoviendo su multimerización.¹⁴

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina pueden incrementar las concentraciones séricas de adiponectina y mejorar la sensibilidad a la insulina sin alterar la masa grasa corporal.³⁷ En un estudio realizado en 2007, en el que se comparó la acción de cinco agentes antihipertensivos, únicamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II aumentaron las concentraciones de adiponectina.³⁸ Este efecto probablemente se debe a que estos fármacos promueven la diferenciación de los preadipocitos y a su actividad como ligando de PPAR, lo que aumenta la expresión de adiponectina.^{39,40} El telmisartán aumenta la expresión de adiponectina en el miocardio, aumenta la expresión del receptor adipor2 y del transportador GLUT4, tiene efectos protectores en el sistema vascular e incrementa la proporción de adiponectina de alto peso molecular.^{41,42}

El tratamiento hipolipemiante y antiaterogénico con estatinas, especialmente con pravastatina, también aumenta las concentraciones circulantes de adiponectina, como resultado de los mecanismos pleiotrópicos de estos fármacos.¹³ Esto se asocia con la propiedad de las estatinas de disminuir el estrés oxidativo⁴³ y con que provocan mayor producción de la forma de alto peso molecular de adiponectina.⁴⁴ Otras estatinas, especialmente a dosis altas, exacerban de forma paradójica la resistencia a la insulina.⁴⁵

La administración de bezafibrato y fenofibrato, ambos hipolipemiantes de la familia de los derivados del ácido fíbrico, también eleva la adiponectina circulante por estimulación de PPAR- α de manera más discreta en comparación con la administración de tiazolidinedionas. Asimismo, los agonistas de PPAR- α inducen la expresión de adipor2.^{46,47} También disminuyen la oxidación

de ácidos grasos y la respuesta proinflamatoria, ambos mecanismos explicados por el incremento de adiponectina sérica.⁴⁸

Múltiples fármacos adicionales a los mencionados también han demostrado favorecer la expresión y la secreción de adiponectina por los adipocitos mediante diferentes mecanismos, incluyendo a la niacina,⁴⁹ las incretinas,⁵⁰ las sulfonilureas,⁵¹ el nebivolol⁵² y la empagliflozina.⁵³

Además a las medidas farmacológicas, los cambios en el estilo de vida también se asocian con elevación de las concentraciones de adiponectina circulantes. La pérdida de peso prolongada (ya sea por restricción calórica o por cirugía bariátrica), el ejercicio aeróbico, el consumo de ácidos grasos omega 3 y la adhesión a una dieta mediterránea representan una forma efectiva de aumentar la actividad de esta proteína.⁵⁴⁻⁵⁹

Diferentes nutracéuticos tienen efecto cardiovascular benéfico, como el aceite de pescado, el ácido linoleico, los ácidos poliinsaturados omega 3 y el resveratrol.⁶⁰ Los estudios han evidenciado que estos agentes ejercen sus efectos metabólicos favorables elevando las concentraciones de adiponectina y modulando su expresión genética, regulando la homeostasia de glucosa, la inflamación, el estrés oxidativo y el metabolismo lipídico.¹³ Todos estos fenómenos están relacionados también con las características del tejido adiposo, lo que recuerda los beneficios de la grasa parda relacionados con la producción de estas sustancias.

CONCLUSIONES

Con el aumento de la frecuencia de la obesidad y de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas con la misma, ha surgido la necesidad de encontrar nuevas herramientas terapéuticas. La investigación clínica y básica ha ampliado nuestra comprensión de los mecanismos



de la patogénesis de la obesidad y ha apuntado hacia la manipulación de las adipocinas como un prometedor abordaje terapéutico contra estas enfermedades. Con un entendimiento más amplio de los efectos benéficos de la adiponectina, de su metabolismo y de los efectos que tienen los fármacos disponibles en esta adipocina, existen diferentes áreas de oportunidad de investigación; por un lado, se necesitan estudios de extensión para tener una comprensión más precisa de los procesos aún desconocidos del metabolismo de esta proteína, en escenarios fisiológicos y patológicos. Además, existe la oportunidad de desarrollar nuevos fármacos diseñados para interactuar de manera específica con el metabolismo de la adiponectina y de otras adipocinas.

REFERENCIAS

1. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Pública Méx* 2013;55supl2:S151-60.
2. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220(2):T47-59.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
4. Rosen ED & Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444:847-53.
5. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71.
6. Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2016. doi: 10.1111/bph.13619.
7. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
8. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-12.
9. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
10. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
11. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetología* 2012;55:2319-26.
12. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):119-30.
13. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis* 2014;233(2):721-8.
14. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(6):676-83.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
16. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol* 2015;2015:534320.
17. Chen B, Wei J, Wang W, Cui G, Zhao Y, Zhu X et al. Identification of signaling pathways involved in aberrant production of adipokines in adipocytes undergoing oxidative stress. *Arch Med Res* 2009;40:241-8.
18. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E731-40.
19. Yuan G, Jia J, Di L, Zhou L, Dong S, Ye J, et al. Effects of C-reactive protein on adipokines genes expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;424:462-8.
20. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:1045-50.
21. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
22. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
23. Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, Chetty R, Harte AL, Anwar A et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. *Horm Metab Res* 2002;34:650-4.
24. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004;219:9-15.
25. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin

- concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6(2):87-102.
26. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016;8(2):101-9.
 27. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008;409:623-33.
 28. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
 29. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 2007;13:332-9.
 30. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:15-23.
 31. Resink TJ, Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P. Cadherins and cardiovascular disease. *Swiss Med Wkly* 2009;139:122-34.
 32. Ma H, Cui F, Dong JJ, You GP, Yang XJ, Lu HD et al. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14950-7.
 33. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:103.
 34. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
 35. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.
 36. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
 37. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-8.
 38. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, Celik T, Yenicesu M, Eytelen T et al. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(2):147-53.
 39. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
 40. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated- activity. *Circulation* 2004;109:2054-7.
 41. Guo Z, Zhang R, Li J, Xu G. Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:94.
 42. Satoh M, Tabuchi T, Minami Y, Takahashi Y, Itoh T, Nakamura M. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease. *Clin Ther* 2009;31:2113-25.
 43. Saito S, Fujiwara T, Matsunaga T, Minagawa K, Fukui K, Fukuda I et al. Increased adiponectin synthesis in the visceral adipose tissue in men with coronary artery disease treated with pravastatin: a role of the attenuation of oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008;199:378-83.
 44. von Eynatten M, Liu D, Bluemm A, Schuster T, Baumann M, Lutz J et al. Changes in adiponectin multimer distribution in response to atorvastatin treatment in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:27-32.
 45. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
 46. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:635-41.
 47. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes* 2005;54:3358-70.
 48. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rade-maker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30:1945-51.
 49. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Hollriegel R, Schuler G, Niebauer J et al. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 2009;205:207-13.
 50. Sahebkar A, Ponzio V, Bo S. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on plasma adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Chem* 2016;23:1356-69.
 51. Araki T, Emoto M, Konishi T, Ikuno Y, Lee E, Teramura et al. Glimperide increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:143-8.
 52. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-6.



53. Tahara A, Takasu T, Yokono M, Imamura M, Kurosaki E. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Part 2. Antidiabetic effects in type 2 diabetic mice. *J Pharmacol Sci* 2016;131:198-208.
54. Balagopal P, George D, Yarandi H, Funanage V, Bayne E. Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention – a controlled randomized study in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6192-7.
55. Silva FM, De Almeida JC, Feoli AM: Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev* 2011;69:599-612.
56. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003;11:1048-54.
57. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:328-5.
58. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004;27:629-30.
59. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3815-9.
60. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 2012;165(3):574-90.
61. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):71-9.
62. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010;37(1):11-32.

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.

Adel

El Adelanto Terapéutico

Sólo 2
veces al
día

El tratamiento de
elección en:

- Faringitis
- Amigdalitis
- Otitis media
- Sinusitis
- Bronquitis

Presentación en:
tabletas y suspensión



ADEL-01A-12



Tratamiento de la hipercalemia en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica

Ruiz-Mejía R¹, Ortega-Olivares LM², Naranjo-Carmona CA³, Suárez-Otero R⁴

Resumen

Debido a que la alteración electrolítica en la enfermedad renal crónica más importante es la hipercalemia, se realizó una revisión de la bibliografía respecto del tratamiento de la misma en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica. Se analizaron artículos seleccionados en PubMed Central, EBSCO, Medlineplus, SciELO bajo el título *hiperkalemia*, *hyperkalemia management*, *hyperkalemia treatment* e *hiperkalemia aguda y crónica* (causa, epidemiología, métodos diagnósticos y métodos de tratamientos clásicos y actuales). Se analizaron diversos artículos de revisión y artículos de tratamiento en etapa prediálisis y en terapia dialítica; se analizaron los artículos que definieron la hipercalemia como la elevación mayor a 5 mEq/L en suero y que consideraron causa la excesiva ingesta de potasio, el desplazamiento extracelular y la alteración en la eliminación de potasio en los riñones, incluidas las manifestaciones clínicas y de laboratorio. También se incluyó el análisis de artículos que asociaron la hipercalemia con la aparición de la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y con la administración de medicamentos, incluidos los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio y antiinflamatorios no esteroideos. Las opciones de tratamiento de la hipercalemia en la enfermedad renal crónica continúan siendo limitadas a pesar del desarrollo de nuevos medicamentos, por lo que el objetivo del tratamiento en la hipercalemia aguda y crónica es revertir los efectos adversos principalmente en el corazón, desplazando el potasio a nivel intracelular, eliminando el potasio a nivel corporal, disminuyendo los síntomas y normalizando las concentraciones séricas del mismo.

PALABRAS CLAVE: hipercalemia, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal terminal, terapia dialítica.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):778-796.

Treatment of hyperkalemia in patients with chronic renal disease and dialytic therapy.

Ruiz-Mejía R¹, Ortega-Olivares LM², Naranjo-Carmona CA³, Suárez-Otero R⁴

Abstract

Since the most important electrolytic alteration in chronic kidney disease is hyperkalemia, a review of the literature was conducted in

¹ Internista y Nefrólogo. Jefe de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Médico adscrito al servicio de Nefrología, Centro Médico ISSEMyM, Toluca.

² Lic. Enfermera especialista en Nefrología. Jefa de Enfermería de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Responsable de Hemodiálisis, Centro Médico ISSEMyM.

³ Internista. Adscrito a la Unidad de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Toluca, ISSEMyM.

⁴ Internista. Coordinador de Enseñanza y Posgrado, SSA Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, Estado de México.

Recibido: 20 de abril 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Ramón Ruiz Mejía
ramonrm78@outlook.com

Este artículo debe citarse como

Ruiz-Mejía R, Ortega-Olivares LM, Naranjo-Carmona CA, Suárez-Otero R. Tratamiento de la hipercalemia en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):778-796. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1312>



the management of renal hyperkalemia in patients with chronic kidney disease and in dialysis therapy. Analysis of selected articles in PubMed Central, EBSCO, Medlineplus, SciELO under the title *hyperkalemia*, *hyperkalemia management*, *hyperkalemia treatment* and *acute and chronic hyperkalemia* (etiology, epidemiology, diagnostic methods and methods of classic and current treatments). Various review articles and treatment articles were analyzed in the pre-dialysis and dialysis stages. The articles that defined hyperkalemia as an elevation greater than 5 mEq/L in serum were analyzed and considered the etiology of excessive potassium intake, extracellular displacement and alteration in the elimination of potassium at the renal level, including clinical and laboratory manifestations. Also included was the analysis of articles that associated hyperkalemia with the development of renal failure, heart failure and with the use of drugs including renin angiotensin aldosterone system inhibitors, potassium-sparing diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment options for hyperkalemia in chronic kidney disease continue to be limited despite the development of new drugs, so the goal of treatment in both acute and chronic hyperkalemia is to reverse adverse effects primarily at the cardiac level, potassium at the intracellular level, eliminating the potassium at the corporal level, diminishing the symptoms and normalizing the serum concentrations of the same.

KEYWORDS: hyperkalemia; chronic renal disease; end-stage renal failure; dialytic therapy

¹ Internista y Nefrólogo. Jefe de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Médico adscrito al servicio de Nefrología, Centro Médico ISSEMyM, Toluca.

² Lic. Enfermera especialista en Nefrología. Jefa de Enfermería de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Responsable de Hemodiálisis, Centro Médico ISSEMyM.

³ Internista. Adscrito a la Unidad de Hemodiálisis, Unidad de Hemodiálisis IGSA Medical Services Toluca, Estado de México. Adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Toluca, ISSEMyM.

⁴ Internista. Coordinador de Enseñanza y Posgrado, SSA Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, Estado de México.

Correspondence

Dr. Ramón Ruiz Mejía
ramonrm78@outlook.com

ANTECEDENTES

En todo el mundo la enfermedad renal crónica es la causa número 12 de mortalidad y la causa número 17 de discapacidad, razón por la que se considera un problema de salud pública en vista del número de pacientes afectados y el costo del tratamiento de sus diversas complicaciones.^{1,2} Estas complicaciones incluyen: complicaciones cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedad oseometabólica, acidosis metabólica y alteraciones hidroelectrolíticas, incluida la hipercalemia; de ahí que el tratamiento de la enfermedad renal crónica sea complejo y costoso por su continua evolución.

La hipercalemia es uno de los trastornos electro-líticos más comunes e importantes en la práctica

clínica en pacientes que padecen enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva, por las alteraciones electrofisiológicas y por su elevada morbilidad y mortalidad;^{3,4} la hipercalemia se define como el incremento en la concentración sérica de sodio mayor al normal, hay diversos puntos de corte que van de 5, 5.5 a más de 6 mmol/L, se clasifica en tres niveles (**Cuadro 1**).

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la hipercalemia en la población general es de 2 a 3%,⁵⁻⁷ con incremento de la frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica a 40-50%, especialmente en sujetos con diabetes mellitus, estadios avanzados de la enfermedad renal crónica, receptores de trasplante renal y pacien-

Cuadro 1. Niveles de hipercalemia.

		Concentración de potasio
Nivel 1	Leve	5.5-6.5 mmol/L
Nivel 2	Moderado	6.5 a 8 mmol/L
Nivel 3	Grave	> 8 mmol/L

tes tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA).^{4,5,8-11} En otras series, la incidencia varía de 2 a 42% a medida que disminuye la tasa de filtrado glomerular de 60 a 20 mL/min,¹² mientras que en pacientes con hemodiálisis la prevalencia de hipercalemia prehemodiálisis > 6 mmol/L varía de 4 a 6.3%.¹³

La asociación de los ISRAA con la aparición de hipercalemia se ha descrito en diversos estudios clínicos; los estudios clínicos iniciales no reportaron la incidencia de hipercalemia y los grados de discontinuación relacionada con esta complicación fue baja, típicamente menor a 2%.¹⁴⁻¹⁶ En estudios posteriores, la incidencia de hipercalemia se incrementó de 1.9 a 38.4%, fue más común en pacientes con enfermedad renal crónica y con el número de ISRAA recibidos (**Cuadro 2**).¹⁷⁻²¹

Cuadro 2. Hipercalemia asociada con la administración de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) en pacientes con enfermedad renal crónica

Año de publicación	Nombre del estudio	Pacientes con ISRAA	Comorbilidad	Concentración de potasio (mmol/L)	Incidencia (%)
2001	RENAAL ¹⁹	675	Nefropatía diabética	>5	38.4
				>5.5	10.8
2001	IDNT ³²	579	Nefropatía diabética	>6	18.6
2006	BENZAEPRIIL En enfermedad renal crónica avanzada ²¹	226	Enfermedad renal crónica estadios 3 y 4	>6	1.9
					5.3
2009	AASK ¹⁷	417 afroamericanos	Enfermedad renal crónica estadio 3	>5.5.	7.2
2013	NEPHRON D ²⁰	1448	Nefropatía diabética	>6	4.4 (losartán+placebo), 9.9 (losartán+lisinopril)

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; NEPHRON D: Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes; RENAAL: Reduction of Endpoints in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

Equilibrio de potasio a nivel corporal

La ingesta diaria de potasio en la dieta americana varía de 35-70 a 110-150 mmol/día. Después de la absorción intestinal existe distribución en los compartimentos intracelular y extracelular a diferentes concentraciones, que son reguladas por múltiples mecanismos renales y no renales que mantienen las concentraciones de potasio sérico en intervalos de 3.5 a 5 mmol/L. En un estado de equilibrio, la cantidad absorbida diaria de potasio se elimina a través de la orina (90%) y el resto por la materia fecal (**Figura 1**).²²

El cuerpo humano está constituido por agua y electrólitos. La molécula de agua es un solvente ideal para las reacciones fisiológicas; es aquí donde los electrólitos, como el cloruro de sodio (NaCl) se disocian a sus equivalentes catiónico (Na+) y aniónico (Cl-). Existen muchos electrólitos, entre los que resaltan Na+, K+, Ca₂+, Mg₂+, Cl- y HCO₃, con distribución muy heterogénea en el líquido corporal.

Existe diferencia notable en la concentración de iones en los líquidos intracelular y extracelular;

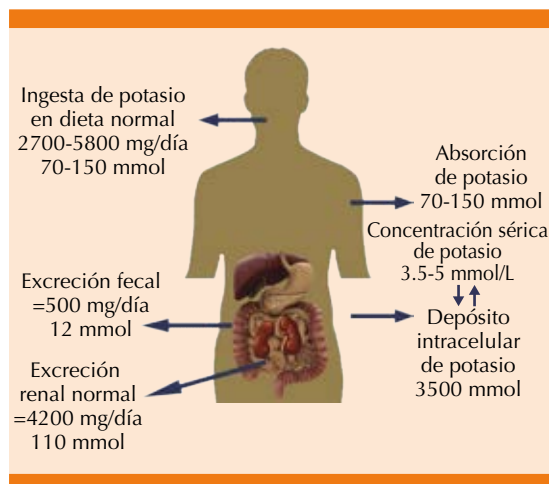


Figura 1. Absorción, distribución y eliminación de potasio.

la separación de concentraciones de moléculas cargadas establece un gradiente eléctrico en la membrana plasmática (negativo en el interior de la célula y positivo en el exterior); este gradiente electroquímico es mantenido en gran parte por la bomba Na-K-ATPasa.²³

La bomba Na-K-ATPasa²⁴ está distribuida en todas las células y está localizada en la membrana plasmática bombeando sodio al exterior e introduciendo potasio en una relación 3 a 2 (3Na:2K) creando así un gradiente de K_i/K_e que determina el potencial de membrana; este gradiente es decisivo para mantener la conducción nerviosa, la contracción cardíaca y muscular, el volumen celular y el contenido intracelular de electrólitos.

En el cuerpo, 98% del potasio es intracelular (**Figura 2**) y está distribuido principalmente en el músculo liso y el músculo estriado,²⁵ el 2% restante se distribuye en el medio extracelular; pequeñas cantidades se localizan en el sistema óseo, eritrocitos, hígado y piel.

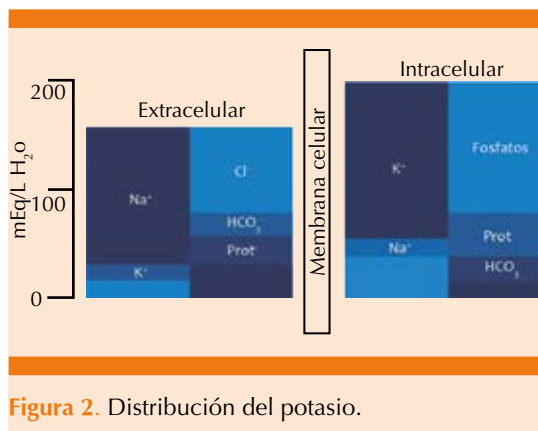


Figura 2. Distribución del potasio.

Regulación renal del potasio

Mecanismos en los diferentes segmentos de la nefrona

En condiciones normales, los riñones determinan el contenido total de potasio corporal mediante los canales que se encuentran en los diversos segmentos de la nefrona (**Figura 3**).

El potasio es libremente filtrado hacia la cápsula de Bowman y es reabsorbido en su mayor parte en el túbulo contorneado proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle, llevándose a cabo una regulación más fina de absorción y secreción, en el túbulo contorneado distal y el conducto colector medular (**Cuadro 3**).²⁶⁻²⁸ La reabsorción y secreción se llevan a cabo de manera simultánea e intervienen múltiples moduladores, como la dieta, el equilibrio ácido base y los esteroides.

En el túbulo proximal, cerca de 65% de potasio filtrado es reabsorbido; no se han descrito canales de potasio específicos en este segmento de la nefrona, la absorción de potasio en las partes iniciales está ligada a la absorción de sodio y agua (difusión y arrastre por solvente); el sistema más importante es el antiporte Na/H y la difusión es creada por la Na/K-ATPasa al generar un po-

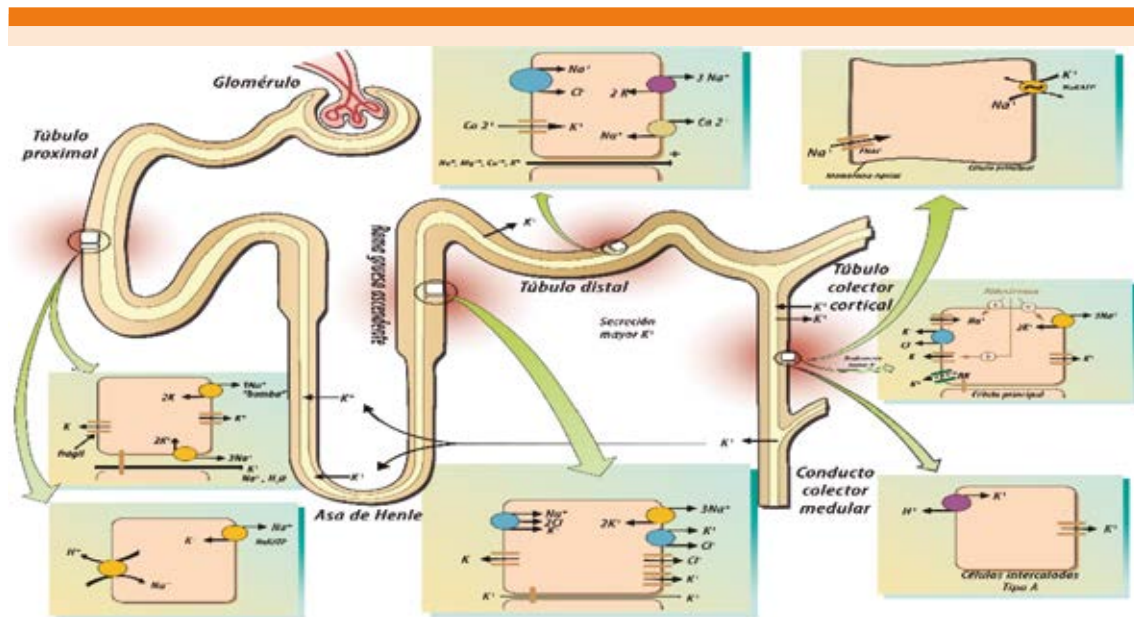


Figura 3. Transporte del potasio en la nefrona.

Cuadro 3. Mecanismos de transporte de potasio en los riñones

Segmento	Mecanismo	Acción	Porcentaje
Túbulo proximal	Vía paracelular. Arrastre por solvente	Reabsorción	65 (55-80)
Rama gruesa ascendente	Transportador Na-K-2Cl vía paracelular	Reabsorción	25 (5-30)
Túbulo contorneado distal	Células principales	Secreción (dieta normal o alta en K). Reabsorción (dieta baja o depleción de K)	
Túbulo conector y conducto colector cortical	Células principales	Secreción	>15
Conducto colector cortical	Células intercaladas tipo A conteniendo H-K ATPasa	Reabsorción	10
Conducto colector medular	Células intercaladas tipo A conteniendo H-K-ATPasa	Reabsorción	5

tencial eléctrico negativo luminal que crea altas concentraciones de Cl^- , mientras que en la parte final del túbulo proximal la absorción de potasio es a través de la vía paracelular.

Al pasar por el asa de Henle, específicamente en la rama gruesa ascendente existen diversos cotransportadores y canales iónicos que participan en el complejo sistema regulatorio para

la absorción de potasio; el mejor caracterizado es el canal multiforme Na-K-2Cl (denominado también NKCC2), localizado en la membrana luminal o apical, que transporta sodio fuera del lumen tubular y es inhibido por los diuréticos de asa (furosemida). Este canal reabsorbe cerca de 25 a 30% del potasio filtrado, por lo que cerca de 10% pasa a la nefrona distal. Para que ocurra la reabsorción de potasio, existen canales de potasio denominados canales ROMK1, ROMK2 y ROMK3 (*renal outer medullary potassium channel 1, 2, 3*),²⁸ localizados en la membrana apical de toda la nefrona, con excepción del túbulo proximal (**Figura 4**).²⁹

Los canales ROMK 2 median el flujo de salida de potasio que se requiere para transportar cloruro de sodio por el cotransportador NKCC2, generando también el flujo de corriente transepitelial y la diferencia de potencial importante para la reabsorción paracelular de sodio y calcio en la rama gruesa ascendente (**Figura 5**).

La nefrona distal está compuesta por un número de segmentos que incluyen: el túbulo contorneado distal (TCD), el túbulo conector (TC) y el conducto colector cortical (CCC).

En el túbulo contorneado distal está localizado el cotransportador apical sodio/cloro (NCCT), que es inhibido por los diuréticos tipo tiazidas. Este cotransportador modula también la eliminación de calcio y magnesio. Los canales NCCT y ROMK regulan la excreción de potasio bajo la influencia de serin-treonina cinasas, aunque se ha demostrado que el receptor sensible a calcio también interviene en el transporte de iones al inhibir la actividad del canal ROMK.^{28,29}

El CCC es el principal sitio de excreción de potasio. A este nivel se han identificado dos factores circulantes para la secreción de potasio: la aldosterona y un segundo factor aún no identificado que incrementa el número de canales de potasio.³⁰

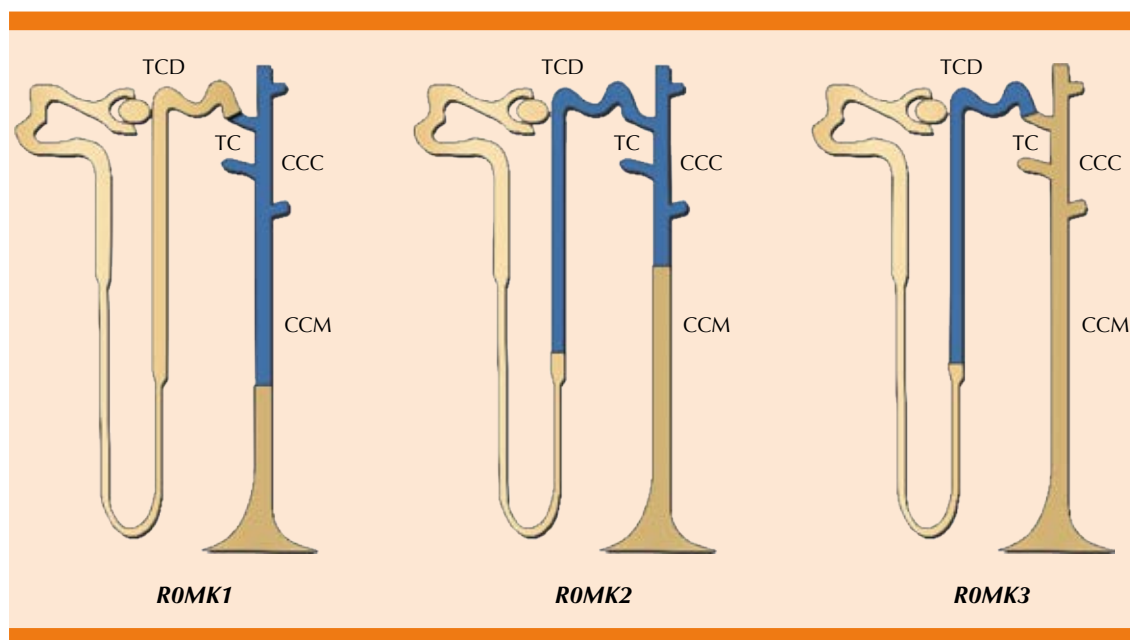


Figura 4. Localización de los canales ROMK en la nefrona. TDC: túbulo contorneado distal; TC: túbulo conector; CCC: conducto colector cortical; CCM: conducto colector medular.

En el CCC la eliminación de potasio está dada por la participación de dos tipos de células:

1. Las células principales (70% del total) que en la membrana apical expresan los canales ROMK1-ROMK3 (**Figura 3**).
2. Las células intercaladas que, a su vez, se subdividen en tipos A y B (**Cuadro 4**).

Retroalimentación de potasio

La retroalimentación es un mecanismo fisiológico que mantiene parámetros específicos en un rango óptimo. La retroalimentación negativa implica la elevación del potasio plasmático que activa el estímulo necesario para retornarlo a un valor normal; uno de los primeros mecanismos es mediado por la insulina que estimula la bomba de Na-K en la célula muscular disminuyendo su concentración; al rebasar esta capacidad de almacenamiento intracelular, se activa la aldosterona, que activa la secreción de potasio en las células principales induciendo a la baja la bomba de Na-K-ATPasa e incrementando los canales de potasio a nivel luminal de la membrana celular y a nivel colónico.³¹

Hasta la fecha la aldosterona se considera el principal regulador del homeostasia de potasio en el riñón al unirse al receptor mineralocorticoide nuclear en las células del túbulo distal y del conducto colector cortical, activando la

Na-K-ATPasa basolateral, incrementando la reabsorción de sodio y agua hacia el torrente sanguíneo y secretando potasio a la orina. La aldosterona también regula el canal de sodio sensible a amilorida (ENaCs) en la membrana apical del conducto colector cortical y estimula la secreción de iones hidrógeno por las células intercaladas tipo A.

El conducto colector medular es el último segmento que participa en la excreción urinaria de potasio, permitiendo la eliminación final en condiciones normales de 10 a 15 mEq/día.

Regulación de potasio extrarrenal

La concentración de potasio intra y extracelular es afectada por el estado ácido base. La acidosis incrementa la concentración de potasio plasmático al inducir el intercambio de K intracelular por iones de hidrógeno a nivel extracelular conduciendo a una reducida secreción de potasio a nivel tubular.

La insulina incrementa la captación de potasio a nivel hepático y en las células musculares al estimular a la bomba Na-K-ATPasa; se ha demostrado que el incremento en la concentración sérica de potasio > 1.5 mmol/L estimula la secreción de insulina que promueve el ingreso de potasio a nivel intracelular.

Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) se unen al receptor B2 de las células

Cuadro 4. Función de las células en la nefrona distal

Tipo de célula	Acción	Mediada por	Localización
Células principales	Reabsorbe sodio Secreta potasio Reabsorbe agua	Aldosterona, hormona antidiurética	Luminal
Células intercaladas tipo A	Secreta iones de hidrógeno Reabsorbe potasio	H-K-ATPasa	Luminal
Células intercaladas tipo B	Reabsorbe cloro Secreta bicarbonato	Antiporte Cl-HCO ₃	Luminal



musculares estimulando a la bomba Na/K-ATPasa e incrementando el potasio intracelular.

Sistema de control feedforward de potasio

Se refiere a un sistema de control que responde a un estímulo específico de manera predefinida; en especial de un reflejo kaliurético referido como un sensor aún en identificación a nivel esplácnico. En modelos animales se ha demostrado que después de una carga oral de potasio, ocurre una excreción significativa de potasio urinario sin cambios en la concentración de aldosterona plasmática, que es mediada por el incremento en número de los canales ROMK, Na-K-ATPasa y ENac.³²

Los mecanismos propuestos para este sistema de control son:

- a. Liberación incrementada de insulina que induce de manera rápida en los tejidos sensibles a insulina la captación intracelular de potasio.
- b. La secreción de potasio que promueve la excreción de potasio posterior a la ingesta de alimentos ricos en proteínas.
- c. Un sensor intestinal no identificado que incrementa la excreción renal de potasio.

El glucagón se ha propuesto como efector de este último sistema, aún está pendiente la demostración de su participación en este sistema; esta hormona es secretada con los alimentos ricos en proteínas e incrementa el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular.

Patogénesis de la hipercalemia

Los estudios experimentales han sugerido que a medida que progresa la enfermedad renal crónica los riñones se ajustan a la disminución

en el número de nefronas incrementando la secreción de potasio en el resto de las nefronas funcionales, mismas que pierden la capacidad de mantener concentraciones normales de potasio con incremento agudo,^{33,34} mientras se mantenga la homeostasia, las concentraciones séricas de potasio se mantienen dentro de la normalidad hasta que cae la tasa de filtrado glomerular (TFG) a menos de 30 mL/min, las alteraciones en el potasio sérico son mucho más frecuentes en los estadios 4 y 5 de la clasificación de la enfermedad renal crónica.^{3,34} En estos estadios, los pacientes habitualmente toleran esta elevación de K con pocas alteraciones cardiacas y electrocardiográficas,⁵ pues se incrementa dos a tres veces la secreción colónica de potasio, efecto mediado por la aldosterona en las células colónicas.³⁵ Sin embargo, cuando la concentración sérica es mayor de 6 mmol/L, ésta se considera una urgencia médica que necesita ser tratada de manera rápida; por ejemplo, en pacientes en hemodiálisis por cada 1 mmol/l de K que se eleva prediálisis, existe incremento en el riesgo de 40% de muerte cardiaca súbita o de arritmia cardiaca.³⁶

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen múltiples comorbilidades, condiciones y factores precipitantes que exacerban la hipercalemia; ésta puede resultar del incremento en el potasio corporal total por una alteración entre la ingesta y la excreción o por una mala distribución entre el espacio intracelular y extracelular.

Ingesta excesiva

En pacientes sin alteración de la función renal se requieren grandes cantidades de potasio para producir hipercalemia; sin embargo, en pacientes con disminución en la tasa de filtrado glomerular baja, especialmente menor de 15 mL/min, aun un pequeño aumento en la cantidad ingerida puede causar hipercalemia.

Alteración en la eliminación de potasio

Lesión renal aguda. Puede estar asociada con un estado hipercatabólico, lesión tisular y elevación aguda de potasio.

Insuficiencia renal crónica. La disminución en la TFG < 15 mL/min y el bajo flujo urinario conducen a la disminución en la excreción renal de potasio. Se ha descrito en pacientes con afección tubulointersticial crónica.

Trasplante renal. Se asocia con la aparición de acidosis tubular o efecto de los inhibidores de calcineurina.

Medicamentos que interfieren con la excreción de potasio urinario. De especial relevancia son los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida o espironolactona), ciclosporina, trimetoprim,³⁷ antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) e inhibidores del receptor de angiotensina, que pueden causar el decremento en las concentraciones de aldosterona y en la TFG, conduciendo a hipercalemia.³⁸ La administración de bloqueadores adrenérgicos B2 inhibe la producción de renina y decrementa la distribución intracelular, mientras que la administración de heparina está asociada con disminución en la producción de aldosterona y la administración de glucósidos digitales, como la digoxina porque al inhibir la bomba Na/K ATPasa producen hipercalemia.

Hipoaldosteronismo primario (enfermedad de Addison) o secundario (insuficiencia renal crónica). Éste resulta en hipercalemia acompañada del aumento en la eliminación de sodio urinario que conduce a depleción de volumen e hipotensión arterial.^{39,40} La uropatía obstructiva y la acidosis tubular renal son cuadros similares en algunos pacientes.⁴¹

Pseudohipoaldosteronismo. Se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades en el metabolismo de los electrolitos caracterizado por hipercalemia, acidosis metabólica y tasa de filtrado glomerular normal.⁴² El tipo I es autosómico dominante causado por mutaciones en el gen del receptor mineralocorticoide humano y produce alteración en la función del canal epitelial de sodio (ENaC), afectando los riñones, los pulmones, el colon y las glándulas salivales. El tipo II, conocido como síndrome de Gordon, es un raro defecto tubular causado por pérdida de la función en WNK1 o WNK4 y se caracteriza por aumento de volumen, supresión de renina y disminución del aclaramiento renal de potasio que conducen a hipertensión arterial, hipercalemia y acidosis hiperclorémica con TFG normal.^{43,44}

Hiperplasia adrenal congénita. Causada por mutaciones o deleciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en la síntesis de cortisol o aldosterona. Más de 90% de los casos se deben a la deficiencia de 21-hidroxilasa.⁴⁵

Insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento que interfiere con la excreción de potasio asociado con insuficiencia renal conduce a hipercalemia.⁴⁶

Estreñimiento. La eliminación enteral de potasio está disminuida y conduce a hipercalemia que reduce el peristaltismo.

Incremento del intercambio del espacio intra al extracelular

Acidosis metabólica. Condiciona la salida de potasio del medio intracelular al extracelular.

Diabetes mellitus. Las concentraciones disminuidas de insulina conducen a la acumulación de potasio en el espacio extracelular.⁴⁷

Incremento agudo en la osmolaridad secundario a hiperglucemia o administración de manitol.

Lisis celular. El daño celular extenso condiciona liberación de potasio al espacio extracelular. Visto en pacientes con rabdomiólisis, lisis tumoral, sangrado gastrointestinal.

Medicamentos. La digoxina y los betabloqueadores inhiben la Na-K-ATPasa en la membrana basolateral.⁴⁸

Relacionada con aporte. Transfusión iatrogénica, transfusión masiva.

Parálisis periódica hipercalemica. Enfermedad poco frecuente, en la que se describe mutación del canal muscular de sodio que resulta en episodios de parálisis con hipercalemia.⁴⁹

Pseudohipercalemia

Secundaria a leucocitosis, trombocitosis, policitemia y hemólisis mecánica.⁵⁰ En estos casos la hipercalemia no refleja realmente la concentración de potasio sérico y no es necesario tratamiento específico.

Diagnóstico

La hipercalemia raramente puede manifestarse con síntomas de manera directa; la mayoría de los afectados refiere palpitations, náusea, parestesias cuando se trata de hipercalemia leve, mientras que con hipercalemia moderada a severa los síntomas son más específicos e incluyen alteraciones del ritmo cardiaco, como: alteraciones no específicas en la repolarización, onda T picuda y simétrica, ensanchamiento del complejo QRS y depresión del segmento ST.

Con base en las concentraciones de potasio pueden ocurrir las siguientes alteraciones:

- De 5.6 a 6.5 mEq: onda T alta y picuda.
- De 6.5 a 7.5 mEq: pérdida de la onda P.
- De 7 a 8 mEq: ensanchamiento del complejo QRS.
- Mayor a 8 mEq: onda sinusoidal, arritmias ventriculares, asistolia (**Figura 5**).

La valoración inicial debe ser general e integral, incluye la revisión de la función cardiaca, renal y de las vías urinarias, estado de hidratación y evaluación neurológica. Los estudios de laboratorio varían con base en la causa y de rutina deben ser los que se muestran en el **Cuadro 5**.⁵¹

Tratamiento

Tratamiento en etapa prediálisis

En términos generales, con base en la progresión de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de las complicaciones es bastante complejo,

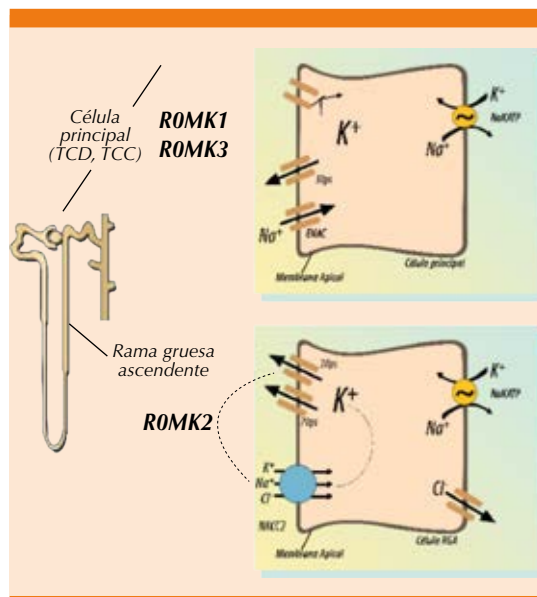


Figura 5. Características de los canales ROMK 1-3.

Cuadro 5. Estudios para el abordaje diagnóstico de hipercalemia

Estudios sanguíneos	Estudios urinarios
- Biometría hemática completa	- Sodio, potasio, creatinina
- Gasometría arterial	- Albúmina
- Urea, creatinina	- + Gradiente transtubular de potasio (Osm S*potasio U)/(K sérico* Osm U)
- Creatinfosfocinasa	
- ALT	
- DHL	
- Glucosa/hemoglobina glucosilada	
- Renina angiotensina aldosterona	
- Cortisol, 11-beta hidroxilasa, 21-hidroxilasa, 17-OH progesterona plasmática	

+ GTTP > 10 con función renal intacta. Un valor bajo inapropiado con hipercalemia sugiere hipoaldosteronismo o un defecto del túbulo renal.

porque aparte de disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica deben tratarse otras complicaciones inherentes a la misma enfermedad, como la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, la anemia, la acidosis metabólica, las alteraciones óseo-metabólicas y las alteraciones electrolíticas.

Diversas sociedades internacionales han abordado el tratamiento de la hipercalemia en el contexto de la enfermedad renal crónica sugiriendo evitar la misma en estos pacientes, haciendo notar la falta de evidencia derivada de estudios clínicos entre la ingesta de potasio, concentraciones séricas de potasio y el pronóstico clínico, lo que sugiere, por tanto, la necesidad de individualizar el tratamiento de la hipercalemia con base en el contexto clínico (**Cuadro 6**).

El tratamiento de la hipercalemia suele ser difícil en la práctica clínica; típicamente el tratamiento con medicamentos y la terapia de reemplazo renal se prescriben contra las complicaciones de la hipercalemia aguda, mientras que el tratamiento de la hipercalemia crónica requiere

intervención nutricional, administración crónica de medicamentos y la reducción o interrupción en la dosis de diversos medicamentos.

Todo tratamiento debe ser individualizado con base en el grado de hipercalemia, el tipo de hipercalemia (aguda o crónica), el resultado del electrocardiograma y las concentraciones de potasio sérico.⁵⁹ El tratamiento será más agresivo si las cifras de potasio sérico son más elevadas junto con los cambios detectados en el electrocardiograma; dependiendo de la severidad de la hipercalemia y del estado del paciente, estas alteraciones se tratan con medicamentos que antagonizan los efectos cardiacos del potasio, redistribuyen intracelularmente el potasio y remueven el exceso de potasio corporal.^{60,61}

La hipercalemia aguda se considera una emergencia médica y el objetivo es la estabilización del potencial de membrana con o sin cambios en el potasio sérico. Uno de los primeros tratamientos es la administración intravenosa de calcio, seguida de terapias que redistribuyen de manera intracelular el potasio como insulina intravenosa o los agonistas beta 2. El bicarbonato de sodio intravenoso también puede administrarse con eficacia cuestionable según la causa. Por último, se indican medicamentos que remueven el potasio corporal, como los diuréticos de asa o medicamentos que actúan en el aparato gastrointestinal (**Cuadro 7**).

Para el tratamiento de la hipercalemia crónica se ha propuesto:

- a. Eliminar las causas corregibles, por ejemplo, eliminar dietas ricas en potasio o suplementos ricos en potasio.
- b. Evaluar los medicamentos que inducen hipercalemia, por ejemplo, los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, suspender

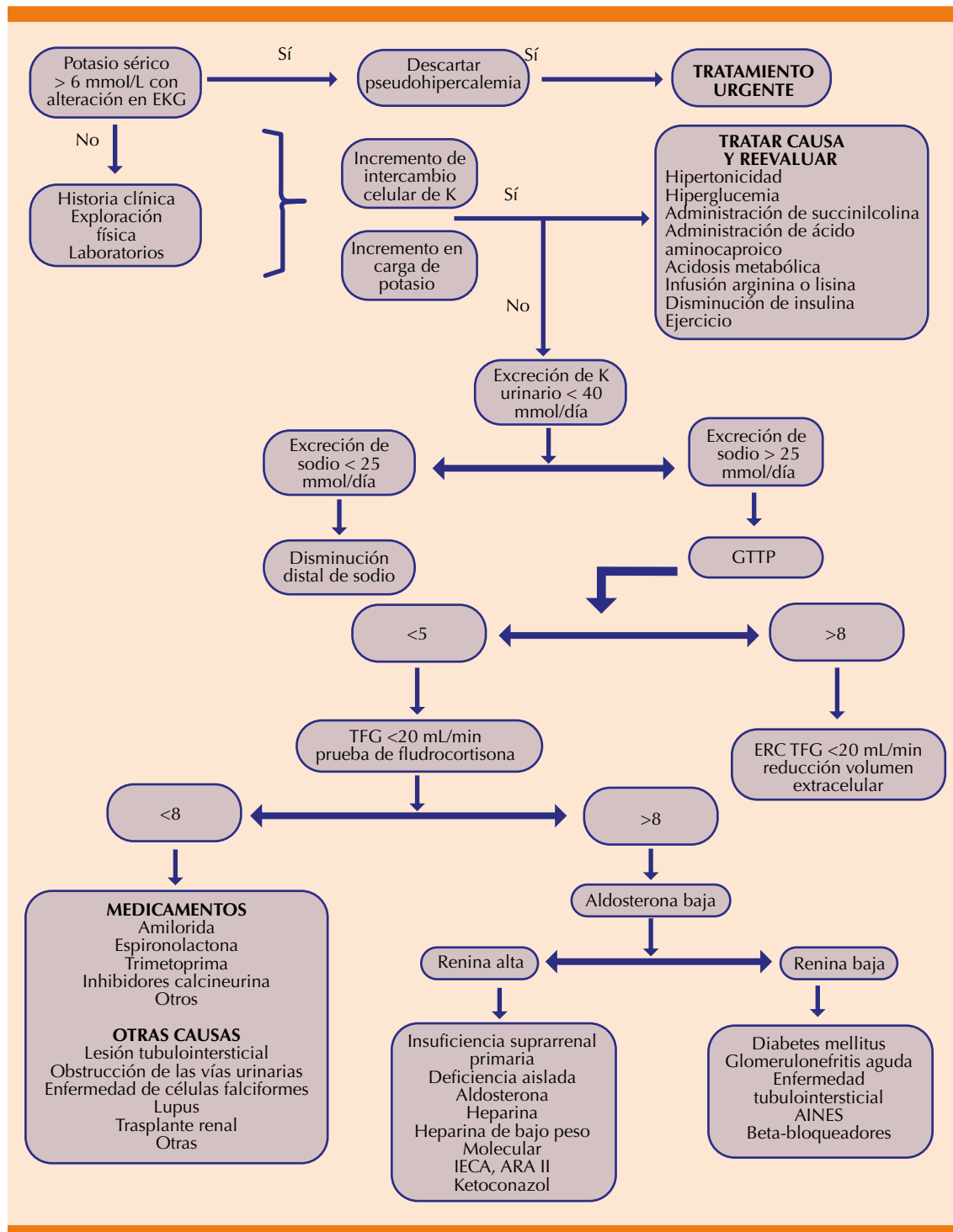


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de hipercalemia. Adaptada de la referencia 82.

Cuadro 6. Recomendación para el manejo del potasio en la enfermedad renal crónica

Asociación	Guía o estudio	Año de publicación	Recomendaciones	Observaciones
NFK ^{53,54}	K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and anti-hypertensive agents in Chronic Kidney Disease	2004	En hipertensión arterial. Estadios 1 y 2 con enfermedad renal crónica > 4 g de potasio/día. Estadios 3 y 4 con enfermedad renal crónica 2 a 4 g de potasio/día	Basado en sugerencia DASH (ingesta de potasio por día). No hay recomendación de la concentración de potasio en suero en etapa prediálisis ni en diálisis
CARI ⁵⁵	Nutrition and Growth in Kidney Disease: CARI Guidelines	2007	Restricción de potasio en la dieta si el potasio sérico es mayor de 5.5 mmol/L	Etapa prediálisis
UK Renal Association ⁵⁶	Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis	2011	Sin recomendación prediálisis	Potasio sérico pre-hemodiálisis de 4 a 6 mmol/L
ERA EDTA ⁵⁷	EBPG Guideline on nutrition	2007	Sin recomendación prediálisis	Restricción de potasio a 2-3 g/día si el K prediálisis > 6 mmol/L
K DIGO ⁵⁸	Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease	2012	Sin recomendación prediálisis	Sin recomendación en diálisis

Cuadro 7. Medicación para el tratamiento de la hipercalemia

Medicación	Dosis	Vía de administración	Inicio de acción	Duración del efecto	Mecanismo de acción
Cloruro de calcio 10% o gluconato de calcio 10%	10 mL cloruro de calcio, 30 mL gluconato de calcio	Intravenosa	1 a 3 minutos	30 a 60 minutos	Estabiliza el potencial de membrana
Insulina	10 unidades de insulina regular	Intravenosa	30 minutos	4 a 6 horas	Redistribución
Agonistas beta 2	10 a 20 mg aerosol, 0.5 mg en 100 cc sol gluc 5%	Nebulizado intravenoso	30 minutos	2 a 4 horas	Redistribución
Bicarbonato de sodio	50-100 mEq	Intravenosa (agudo), oral (crónico)	5-10 minutos	2 horas	Redistribución
Diuréticos	40-80 mg furosemida	Intravenosa	Variable	Variable	Excreción

los mismos y privar los beneficios cardiovascular y renales en esta población es tema de discusión.

- c. Corrección de la acidosis metabólica.
- d. Administración de diuréticos de asa.

- e. Administración de resinas de intercambio iónico. Entre ellas tenemos la suspensión de sulfonato de poliestireno sódico, patiomer (Veltassa®) y el ciclosilicato de circonio sódico (ZS-9). **Cuadro 8**

**Cuadro 8.** Tipos de resinas para el tratamiento de la hipercalemia

Medicación	Dosis	Vía de administración	Inicio de acción	Mecanismo de acción	Adversos
Sulfonato de poliestireno sódico ⁶²⁻⁶⁵	15 a 60 g/día vía oral de 1 a 4 veces por día, 30 a 50 g/día rectal 4 veces por día	Suspensión oral. Enema rectal	1 a 2 h	Resina de intercambio no específica de sodio	Gastrointestinal: estreñimiento, diarrea, náusea, vómito, gastritis. Electrolítica: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, alcalosis sistémica <i>Evento adverso grave:</i> necrosis colónica
Patiomer ⁶⁶⁻⁶⁹	8.4-25 g/día	Suspensión oral	7 horas	Resina de intercambio catiónico calcio-potasio	Gastrointestinal: estreñimiento, diarrea, náusea, vómito, flatulencias Electrolítica: hipocalcemia, hipercalemia, hipomagnesemia <i>Evento adverso grave:</i> ninguno
Ciclosilicato de circonio sódico ⁷⁰⁻⁷⁴	5-10 g una vez al día	Suspensión oral. Tabletas	1 hora	Agente selectivo impide absorción de potasio	Gastrointestinal: estreñimiento, diarrea, náusea, vómito. Electrolítica: hipocalcemia <i>Evento adverso grave:</i> ninguno Pendiente la aprobación de la FDA

Tratamiento en terapia dialítica

A diferencia de la enfermedad renal crónica en etapa prediálisis, donde la homeostasia del potasio está preservada manteniendo en rango normal la concentración sérica de potasio cuando el filtrado glomerular es mayor a 30 mL/min, en los estadios 4 y 5 de la enfermedad renal crónica, los pacientes pueden o no tolerar la misma, encontrando pocas alteraciones electrocardiográficas; cada mmol/L de potasio prediálisis incrementa la mortalidad y el riesgo de arritmia hasta en 40%.³⁶

Debido a que en el estadio 5 en terapia dialítica la mayoría de los pacientes pierde la función renal residual, las adaptaciones fisiológicas para eliminar el potasio son limitadas, incluido el incremento en la secreción colónica.³⁵ Por ello, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son los tratamientos a optimizar requeridos.

Al igual que en la enfermedad renal crónica etapa prediálisis, es necesario considerar las causas de hipercalemia en pacientes con terapia dialítica: incremento en la ingesta de potasio en la dieta, remoción insuficiente con la terapia dialítica; liberación de potasio celular: acidosis metabólica, traumatismo, hemólisis, rhabdomiólisis; ayuno prolongado, éste provoca la supresión de insulina endógena; secreción intestinal insuficiente, por ejemplo, estreñimiento; medicamentos que alteran la excreción de potasio.

Terapia dialítica

Básicamente la hemodiálisis es el tratamiento de elección ante una urgencia por hipercalemia, aunque la diálisis peritoneal también resulta efectiva. Durante un tratamiento de 3 a 5 horas en hemodiálisis, se remueven 40 a 120 mmol de potasio, el transporte difusivo es el principal responsable con 80% de remoción de potasio extracelular.^{75,76}

La cantidad de potasio en hemodiálisis depende del área de superficie del dializador, duración del tratamiento, prescripción de bicarbonato, concentración de potasio en el dializado, grado de flujo sanguíneo y de diálisis.⁷⁷

En pacientes ancianos, con antecedentes de arritmias cardíacas, hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria y tratamiento con digital, es recomendable no utilizar bajas concentraciones de potasio; se sugiere, incluso, el perfil de potasio como estrategia de tratamiento⁷⁸ porque se ha descrito que la disminución abrupta en la concentración sérica de potasio se asocia con hipertensión arterial de rebote y arritmias.^{79, 80}

La introducción de las terapias sustitutivas de la función renal en muchos pacientes suele ser irregular, por lo que las intervenciones farmacológicas antes descritas son auxiliares importantes en esta etapa, administradas de manera temporal a fin de: a) antagonizar los efectos de la hipercalemia en la membrana celular; b) redistribución de potasio intracelular; c) eliminación de potasio corporal (**Cuadro 9**).

Recomendación dietética

Las guías actuales sugieren una ingesta de potasio en la dieta de 4700 mg en sujetos con función renal normal.⁸¹ La recomendación para sujetos con enfermedad renal crónica es la ingesta de potasio menor a 1500 mg/día, controlando la ingesta de fósforo, agua, sodio y carbohidratos. Los alimentos como las carnes, pescados y algunas leguminosas contienen hasta tres veces más potasio que otros alimentos,⁸² por lo que todos los pacientes con enfermedad renal crónica con o sin terapia dialítica ameritarán valoración por un nutriólogo.

Los alimentos ricos en potasio se mencionan en el **Cuadro 10**.^{9,83,84}

CONCLUSIONES

La hipercalemia es una anomalía electrolítica que ocurre de manera frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica con elevada morbilidad y mortalidad por la existencia de arritmias. Los diversos tipos de tratamiento prescritos hasta

Cuadro 9. Medicamentos para el tratamiento de la hipercalemia en terapia dialítica (continúa en la siguiente página)

Medicación	Dosis	Vía de administración	Inicio de acción	Duración del efecto	Mecanismo de acción	Disminución de potasio sérico	Eficacia
Gluconato de calcio 10%, 1 g	1 g de gluconato de calcio infundido para 3 minutos	Intravenosa	1 a 3 minutos	30 a 60 minutos	Estabiliza el potencial de membrana	-	Recomendado como medida temporal
Albuterol	Nebulización 10-20 mg en 4 mL, NaCl 0.9% intravenoso 0.5 mg para 15 min	Nebulización intravenosa	< 90 min < 30 min	2 a 4 h	Redistribución intracelular	0.5-1.5 mml/L	Recomendado con otros tratamientos
Insulina	10 unidades de insulina regular en 500 cc sol gluc 10% para 60 min	Intravenosa	< 30 minutos	4 a 6 horas	Redistribución intracelular	0.5-1.2 mmol/L	Recomendado como medida temporal

**Cuadro 9.** Medicamentos para el tratamiento de la hipercalemia en terapia dialítica (continuación)

Medicación	Dosis	Vía de administración	Inicio de acción	Duración del efecto	Mecanismo de acción	Disminución de potasio sérico	Eficacia
Bicarbonato de sodio	150 mEq en 1 L sol glucosa 5%	Intravenoso (agudo) Oral (crónico)	4-6 h	Duración de la infusión	Redistribución intracelular	-	No recomendado como tratamiento inicial
Sulfato de poliestireno sódico	15 a 60 g/día vía oral de 1 a 4 veces por día 30 a 50 g/día rectal 4 veces por día	Suspension oral. Enema rectal	2 h 1-2 h	4 h	Excreción de potasio	0.65 mml/L por cada gramo	No recomendado como terapia inicial

Cuadro 10. Alimentos ricos en potasio

Frutas	Verduras	Otros alimentos
Chabacano	Calabaza	Salvado
Aguacate	Alcachofa	Chocolate
Plátano	Tiras de bambú	Granola
Melón	Frijol	Leche de todos los tipos
Dátil	Calabaza moscada	Melaza
Frutas secas	Frijoles refritos	Suplementos nutricionales
Higo seco	Remolacha	Nueces y semillas
Jugo de toronja	Frijol negro	Mantequilla de maní
Melón de pulpa verde	Brócoli	Sustitutos de sal
Kiwi	Col de Bruselas	Yogur
Mango	Col china	Tabaco de mascar
Melocotón	Zanahoria	Alfalfa
Naranja	Legumbres secas	Hierba diente de león
Jugo de naranja	Calabacín	Hierba cola de caballo
Papaya	Colirrábano	Ortiga
Granada	Lentejas	
Jugo de granada	Setas blancas	
Ciruela pasa	Pastinaca	
Jugo de ciruela pasa	Patata blanca	
Uvas	Calabaza	
	Rutabagas	
	Tomates	
	Espinaca cocida	
	Jugos de vegetales	

el momento han estado disponibles desde hace varios años y continúan mostrando eficacia en el tratamiento de la hipercalemia aguda y disminuyendo también la recurrencia de la hipercalemia crónica; algunos tratamientos requerirán suspenderse a fin de evitar la aparición de hipercalemia, contrarrestando de manera obvia los efectos

benéficos ya descritos en los pacientes con enfermedad renal crónica (IECAS, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona).

El arsenal terapéutico continúa siendo limitado, en el mercado hay nuevos medicamentos que han demostrado disminuir la concentración sé-

rica de potasio, permitiendo mantener, incluso, medicamentos como IECAS e inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona; incluso se han prescrito en otras comorbilidades con buen pronóstico, particularmente en sujetos con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

Hasta el momento, no hay estudios clínicos que sugieran la concentración ideal de potasio o la ingesta de potasio en pacientes con enfermedad renal crónica; en la práctica clínica, el objetivo principal es disminuir la ingesta de potasio en los pacientes con enfermedad renal crónica que tienen tasa de filtrado glomerular menor a 30 mL/min; porque los pacientes con tasa de filtrado glomerular mayor a 40 mL/min tienen poco riesgo de padecer hipercalemia aun con la administración de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona o IECAS.

Por último, en los pacientes con terapia dialítica, la hipercalemia contribuye a morbilidad y mortalidad elevadas de manera significativa; la ingesta excesiva de potasio en la dieta y la terapia dialítica inadecuada son las principales causas de hipercalemia en esta población.

Debido a que la terapia de reemplazo renal es el tratamiento definitivo, algunos pacientes se verán beneficiados del tratamiento médico temporalmente para disminuir la concentración aguda o crónica de potasio sérico y con ello mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339-352.
3. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482.
4. Hayes J, et al. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract* 2012 ;120 :c8-c16.
5. Einhorn LM. et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169:1156-1162.
6. Fleet JL, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ* 2012.
7. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:310-315.
8. Sarafidis PA, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1234-1241.
9. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-592.
10. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
11. Susantitaphong P, et al. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013;26:424-441.
12. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Nephro-Test Study Group: Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):164-171.
13. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003;64(1):254-262.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
15. Maschio G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
16. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
17. Weinberg JM. et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009;169:1587-1594.
18. Lino Y, et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with Chronic kidney disease and



- hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res* 2004;27:21-30.
19. Miao Y, et al. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 2011;54:44-50.
 20. Fried LF, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-1903.
 21. Hou FF, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131-140.
 22. Allon M. Treatment and prevention of hyperkalemia in end stage renal disease *Kidney Int* 1993;43:1197-209.
 23. Barret KE. (Ed). *Ganong Fisiología medica*. 23ª ed. México: McGraw Hill, 2010.
 24. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989;35(1):1-13.
 25. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2001;14(5):348-356.
 26. Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012;640-677.
 27. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 1998;274:F817-F833.
 28. Liu Z, Wang HR, Huang CL. Regulation of ROMK channel and K homeostasis by kidney-specific WK1 kinase. *J Biol Chem* 2009;284:12198-12206.
 29. Huang C, Miller TR. Regulation of renal ion transport by the calcium-sensing receptor: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:437-443.
 30. Biner HL, Arpin Bot MP, Loffing J, et al. Human cortical distal nephron: distribution of electrolyte and water transport pathways. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:836-847.
 31. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1050-1060.
 32. Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, et al. Potassium: From physiology to clinical implications. *Kidney Dis* 2016;2:72-79.
 33. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, Gavellas G, Rabinovitch A. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1981;20:482-490.
 34. Iseki K, Uehara H, Nishime K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28(4):541-548.
 35. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, et al. Evidence for large intestinal control of potassium homeostasis in uraemic patients undergoing long-term dialysis. *Clin Sci (Lond)* 1987;73(3):247-252.
 36. Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, et al. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1148-1154.
 37. Margassery S, Bastani B. Life-threatening hyperkalemia and acidosis secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *J Nephrol* 2001;14:410-414.
 38. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:531-548.
 39. Sica DA, Gehr TW, Yancy C. Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism. *Congest Heart Fail* 2003;9:224-229.
 40. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri E. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1980;17:89-101.
 41. Battle DC, Arruda JA, Kurtzman N. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 1981;304:373-380.
 42. Bogdanovic R, Stajic N, Putnik J, et al. Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2167-2175.
 43. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293:1107-1112.
 44. Klemm SA, Gordon RD, Tunny TJ, et al. The syndrome of Hypertension and hyperkalemia with normal GFR (Gordon's syndrome): is there increased proximal sodium reabsorption? *Clin Invest Med* 1991;14:551-558.
 45. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-788.
 46. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. *Postgrad Med J* 2010; 86:136-142.
 47. Rodríguez SJ, Vallo A, Ariceta G, et al. Renal tubular handling of potassium in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 1996;10:1-6.
 48. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307-314.
 49. Jurkat-Rott K, Holzherr B, Fauler M, et al. Sodium channelopathies of skeletal muscle result from gain or loss of función. *Pflugers Arch* 2010;460:239-248.
 50. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, et al. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med* 2005;23:872-875.
 51. Lehnhardt A, Kemper JA. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 2011;26:377-384.
 52. Sanofi Aventis US. 2014. Avapro® package insert. <http://products.sanofi.us/Avapro/Avapro.pdf>
 53. K/DOQI. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl1): S1-290.
 54. K/DOQI. National Kidney Foundation Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl2):S1-140.

55. Voss D, Hodson E, Crompton C. Nutrition and growth in kidney disease: CARI guidelines. *Aust Fam Physician* 2007;36:253-4.
56. Mactier R, Hoenich N, Breen C. Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011;118(Suppl1):c241-86.
57. Fouque D, Vennegoor M, Ter WP, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl2):II45-87.
58. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;(suppl 3):1-163.
59. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1639-1642.
60. Raebel M. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e156-66.
61. Henneman A, Guirguis E, Grace Y, Patel D, Shah B. Emerging therapies for the management of chronic hyperkalemia in the ambulatory care setting. *Am J Health-Syst Pharm* 2016;73:33-44.
62. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia Are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733-735.
63. Food and Drug Administration. Safety: Kayexelate (sodium polystyrene sulfonate powder). February 17, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186845.htm>. Accessed June 10, 2017
64. Bashour TT, Cheng TP. Evidence for specialized atrioventricular conduction in hyperkalemia. *J Electrocardiol* 1975;8:65-68.
65. Kessler C, Ng J, Valdez K, et al. The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia. *J Hosp Med* 2011;6:136-140.
66. Bakris GL, Pitt B, Weir M, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-161.
67. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2010;372:211-221.
68. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF trial). *Eur Heart J* 2011;32:820-228.
69. Stavros F, Yang A, León A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 2014;9:e114686.
70. Yang A, Lean A, Nuttal M, et al. *In vitro* exchange capacity and selectivity of ZS-9, a novel, selective cation trap for the treatment of hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2014;63:A115 (abstract).
71. Ash S, Singh B, Lavin P, et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015;88:404-411.
72. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223-2233.
73. Packham D, Rasmussen H, Lavin P, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222-231.
74. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia. *P and T Journal* 2016;41:1:43-50.
75. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Culler-Brand J. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(8):1629-1634.
76. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Effect of dialysate sodium concentration on intradialytic increase of potassium. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(12):2337-2343.
77. Sanghavi S, Whiting S, Uribarri J. Potassium balance in dialysis patients. *Semin Dial* 2013;26(5):597-603.
78. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroque H. J. (1995) Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 26(2):321-326.
79. Muñoz RI, Montenegro J, Salcedo A, et al. Effect of acetate-free biofiltration with a potassium-profiled dialysate on the control of cardiac arrhythmias in patients at risk: a pilot study. *Hemodial Int* 2008;12(1):108-113.
80. Zandi-Nejad DBMK. Disorders of potassium balance. *Brenner and Rector's the Kidney*. Philadelphia: Saunders, 2011;640-688.
81. Sanghavi S, Whiting S, Uribarri J. Potassium balance in dialysis patients. *Semin Dial* 2013;26(5):597-603.
82. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1370-1373.
83. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307-314.
84. National Kidney Foundation. Potassium and your CKD diet. Accessed June 10, 2017. Recuperado de: <https://www.kidney.org/ato>

Biomics®

el antibiótico de acción superior



Cápsulas

*Ahora en
cápsulas y
suspensión*



★ Biomics

el antibiótico de acción superior, es estable a la inactivación enzimática bacteriana por lo que garantiza el éxito terapéutico en:

- Faringoamigdalitis
- Sinusitis aguda
- Otitis media aguda
- Bronquitis aguda



Papel de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Solache-Ortiz G¹, Alcocer Díaz-Barreiro L², Cadena-Loces MG³, Uribe-Miranda AV⁴, Aldrete-Velasco J⁵, Rodríguez-García JA⁶

Resumen

Este artículo aporta herramientas útiles para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial resistente. En él, se refieren las recomendaciones de las principales guías internacionales de tratamiento respecto de las cifras meta de presión arterial, la incapacidad o falla del tratamiento triple en un amplio porcentaje de pacientes y los factores para la elección racional del cuarto agente para la institución de un tratamiento cuádruple. Esta elección se basa en la capacidad de la espironolactona –antagonista de los receptores de aldosterona– para inhibir los efectos nocivos de la aldosterona que dificultan el control de la presión arterial e incrementan el riesgo cardiovascular en un alto porcentaje de pacientes.

PALABRAS CLAVE: aldosterona, antagonistas de la aldosterona, espironolactona, hipertensión arterial resistente, monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):797-808.

Role of spironolactone in the treatment of resistant hypertension.

Solache-Ortiz G¹, Alcocer Díaz-Barreiro L², Cadena-Loces MG³, Uribe-Miranda AV⁴, Aldrete-Velasco J⁵, Rodríguez-García JA⁶

Abstract

This article provides useful tools for the diagnosis and differential diagnosis of resistant hypertension. Here, we refer the recommendations of the main international guidelines of management respect to the target goals of the blood pressure, the failure of triple therapy in a large percentage of patients and the factors for the rational choice of the fourth agent for the institution of a quadruple therapy. This choice is based on the ability of spironolactone, antagonist of aldosterone receptors, to inhibit the deleterious effects of aldosterone that difficult the control of blood pressure and increase the cardiovascular risk in a high percentage of patients.

KEYWORDS: aldosterone; aldosterone antagonists; spironolactone; resistant hypertension; ambulatory 24-hour blood pressure monitoring

¹ Cardiólogo ecocardiografista. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General de San Juan del Río, SESEQ. Director Médico e Investigador Principal en Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

² Cardiólogo, Maestro en Salud Pública. Director General, Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, Presidente de la Sociedad Interamericana de Hipertensión.

³ Médico general adscrito. Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

⁴ Especialista en Medicina Integrada del Adulto. Adscrita al servicio de Cardiología y Clínica de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de San Juan del Río. SESEQ. Investigación clínica en Cardiometabólica de San Juan del Río, Querétaro.

⁵ Internista colegiado. Editor e investigador clínico, Paracelsus, SA de CV.

⁶ Internista colegiado adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Vicepresidente del Colegio de Medicina Interna de México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Gustavo Solache Ortiz
gustavosolache@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Solache-Ortiz G, Alcocer Díaz-Barreiro L, Cadena-Loces MG, Uribe-Miranda AV y col. Papel de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):797-808.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1452>

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Definición y efecto epidemiológico

La hipertensión arterial resistente suele definirse en función de la falla del tratamiento farmacológico para el logro sostenido de una presión arterial < 140/90 mmHg prescribiendo dosis óptimas concurrentes de tres o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales debe ser un diurético.¹⁻⁴

Sin embargo, con el fin de identificar a la hipertensión arterial resistente verdadera y descartar los cuadros de hipertensión arterial pseudo-resistente, es indispensable determinar si la "resistencia" se debe a un apego insuficiente del paciente al tratamiento antihipertensivo farmacológico o al bajo apego a las modificaciones en el estilo de vida usualmente recomendadas para favorecer el control de la presión arterial, entre ellas, la restricción de sodio en la dieta o la reducción del peso corporal y la disminución-abolición de la ingesta alcohólica.² Será también necesario descartar las causas frecuentes de hipertensión arterial secundaria a otras condiciones médicas: nefropatía o renovasculopatía, alteraciones endocrinológicas, apnea-hipopnea del sueño, coartación de la aorta o hipertensión arterial inducida por fármacos y otras sustancias (antiinflamatorios no esteroides [AINE], eritropoyetina, esteroides, estroprogestínicos, inhibidores de la angiogénesis, inmunosupresores).^{5,6}

Hasta el momento, no ha sido posible precisar con exactitud el efecto epidemiológico de la hipertensión arterial resistente. En algunos reportes se consignan prevalencias de 3 a 30%⁷ y en otros de 10 a 30%.¹ Mientras que en algunas investigaciones se asienta que la prevalencia mundial de hipertensión arterial resistente es de incluso 26%,⁴ los resultados de estudios extensos indican que esta enfermedad afecta a 10-15% del total de pacientes hipertensos.³

Etiopatogenia y factores de riesgo

Los factores de riesgo de la hipertensión arterial resistente reconocidos son el endurecimiento progresivo de la vasculatura –más prominente a partir de los 50 años de edad–, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial descontrolada de larga evolución, el tabaquismo y la alta ingesta dietaria de sodio. Con frecuencia, estos factores de riesgo inducen remodelación vascular y expansión de volumen. En la remodelación vascular están implicados el endurecimiento de las arterias de distribución y de las arteriolas, la disfunción endotelial y los cambios estructurales de la vasculatura; en la expansión de volumen participan la insuficiencia renal crónica y la retención renal de sodio y de agua.⁷

Certeza de los procedimientos diagnósticos

La hipertensión arterial resistente se diagnostica ante una presión arterial persistente > 140/90 mmHg, luego de descartar los cuadros de hipertensión arterial secundaria y la pseudoresistencia relacionada con el bajo apego del paciente al tratamiento no farmacológico y farmacológico.¹⁻⁶ La demostración de una hipertensión arterial resistente persistentemente alta exige no sólo descartar la hipertensión arterial de bata blanca, sino también eliminar los errores en la medición de la presión arterial enumerados en el **Cuadro 1**.⁸

Para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial resistente y orientar el tratamiento, puede ser confiable el automonitoreo de la presión arterial (AMPA), a condición de realizar éste de manera correcta y ajustada a los requisitos indicados en el **Cuadro 2**. Sin embargo, el procedimiento más eficaz es el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), más aún el instituido de manera constante en el transcurso de 24 horas (MAPA_{24h}), con ayuda de dispositivos automáticos diseñados especialmente para este propósito.^{7,9,10} Cuando en una o dos medicio-



Cuadro 1. Errores frecuentes al medir la presión arterial que pueden conducir a un diagnóstico falso de hipertensión arterial resistente⁸

- Ausencia de reposo previo a la medición de la presión arterial: ésta debe medirse con el paciente sentado y tranquilo, después de por lo menos cinco minutos de reposo.
- Posición inadecuada del paciente, sin relajación suficiente y hablando mientras se mide la presión arterial.
- Basar la evaluación en una sola medición y no en el promedio de los resultados de dos o tres mediciones distintas.
- Uso de un manguito pequeño en relación con la circunferencia del brazo (el manguito inflable debe cubrir 80% del perímetro del brazo); por ejemplo, en un paciente obeso, la utilización de un manguito corto o estrecho puede resultar en elevación falsa de 5 a 15 mmHg en la presión arterial sistólica.
- Efectuar la medición cuando el paciente ha fumado 15 a 30 minutos previos a la medición de la presión arterial, lo que puede elevar ésta en 5 a 20 mmHg.
- Maniobra de Osler positiva (al oprimir con el brazaletes, cuando se alcanza el nivel de la presión sistólica la arteria dejará de pulsar, pero la arteria se seguirá palpando); esto sucede en pacientes añosos, en los que la esclerosis y la calcificación arteriales exigen una presión arterial más elevada para comprimir con el manguito del esfigmomanómetro la arteria braquial y ello conduce a registros de presión arterial falsamente elevados.

Cuadro 2. Requisitos para la realización correcta del automonitoreo de la presión arterial (AMPA)^{9,10}

- Las mediciones deben realizarse por la mañana y por la noche (por ejemplo, a las 8:00 y a las 22:00), durante por lo menos tres a cuatro días (de preferencia durante siete días, con el fin de contar, por lo menos, con 14 mediciones distintas).
- Estas mediciones deben efectuarse en una habitación tranquila, con el paciente sentado y en reposo, y la espalda y el brazo apoyados, después de cinco minutos de reposo.
- El procedimiento requiere dos mediciones a la vez, con intervalo de uno a dos minutos entre ambas.
- Los resultados deben anotarse inmediatamente después de cada medición, en un diario con formato estandarizado (para una medición más precisa que evite sesgos cuando el paciente realiza la medición pueden usarse dispositivos electrónicos de automonitoreo de la presión arterial dotados de una memoria para el registro).
- Resulta recomendable descartar las mediciones realizadas en el primer día del AMPA, y tomar como valor válido para la presión arterial (y, en su caso, confirmar la hipertensión arterial resistente) el promedio de los valores obtenidos entre el segundo y el último día de las mediciones.

nes aisladas se identifica una presión arterial > 140/90 mmHg, proceden el automonitoreo de la presión arterial o el monitoreo ambulatorio de la presión arterial.^{9,10}

En la actualidad, sólo se acepta el diagnóstico de hipertensión arterial resistente cuando éste se ha corroborado mediante automonitoreo de la presión arterial o monitoreo ambulatorio de la presión arterial, en tal caso el punto de corte cambia de > 140/90 a > 130/85 mmHg, determinado por automonitoreo de la presión arterial o por la presión diurna del monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Metas del tratamiento

Aun cuando en las principales guías internacionales para el tratamiento del paciente

hipertenso se consideran aceptables metas del tratamiento el logro y el mantenimiento de una presión arterial sistólica < 140 mmHg y presión arterial diastólica < 90 mmHg, estas mismas guías estipulan cifras meta más flexibles para algunas poblaciones especiales, por ejemplo, en pacientes añosos o afectados por diabetes mellitus o por insuficiencia renal crónica (**Cuadro 3**).⁹⁻¹²

Pronóstico y factores predictores de riesgo

Pese a que aún no existen estudios enfocados *ex profeso* al pronóstico del paciente con hipertensión arterial resistente, los estudios poblacionales han revelado que –respecto del paciente con hipertensión arterial controlada– el paciente resistente enfrenta un pronóstico desfavorable en función de los siguientes factores:^{8,13,14}

Cuadro 3. Metas del tratamiento de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en las principales guías internacionales de tratamiento del paciente hipertenso⁹⁻¹²

Guía (año de publicación)	Cifras meta para la presión arterial sistólica (mmHg)	Cifras meta para la presión arterial diastólica (mmHg)
NICE (2011) ¹⁰	< 140 en pacientes menores de 80 años de edad. < 150 en pacientes de 80 años de edad o más	< 90 independientemente de la edad
ESH/ESC (2013) ⁹	< 140 independientemente de que el riesgo cardiovascular del paciente sea alto o bajo	< 90 para adultos de la población general. 80 a 85, en pacientes con diabetes mellitus
JNC-8 (2014) ¹¹	< 140 en pacientes de menos de 60 años de edad, incluso si padecen diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica no diabética. < 150 en pacientes de 60 años de edad o más	< 90 en pacientes menores de 60 años de edad, incluso si padecen diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica no diabética
ASH/ISH (2014) ¹²	< 140 para la mayoría de los pacientes, incluso sujetos con insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus. < 130 en pacientes con insuficiencia renal crónica y albuminuria concomitante. < 150 en pacientes de 80 años de edad o más (excepto en sujetos con insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus)	< 90 para la mayoría de los pacientes, incluso ancianos (≥ 80 años de edad) < 80 en pacientes con insuficiencia renal crónica y albuminuria concomitante

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*; ESH: *European Society of Hypertension*; ESC: *European Society of Cardiology*; JNC-8: *Eighth Joint National Committee*; ASH: *American Society of Hypertension*; ISH: *International Society of Hypertension*.

- Existencia habitual de comorbilidades en pacientes con hipertensión arterial resistente: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Prevalencias mayores de lesión de órgano blanco y complicaciones vasculares en este tipo de pacientes: insuficiencia renal complicada (5%), insuficiencia cardiaca (7%), enfermedad vascular periférica (8%), evento vascular cerebral (8%), cardiopatía isquémica (10%), afectación orgánica de tipo cardiovascular, renal o ambas (34%).
- Incremento del riesgo de episodios cardiovasculares (evento vascular cerebral, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca) y factores de riesgo cardiovascular (aumento del grosor de la íntima-media

en la carótida, insuficiencia renal crónica, albuminuria clínicamente significativa, hipertrofia ventricular izquierda): la incidencia de este tipo de eventos en pacientes con hipertensión arterial resistente es acumulativa, porque en tanto que alcanza un valor de ~10% a los 5 años se eleva hasta ~24% a los 10 años.

Ante tal panorama, resultan pertinentes todos los esfuerzos terapéuticos tendientes al control de los predictores de riesgo modificables de hipertensión arterial resistente identificados en el Estudio de Framingham (diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, ingesta excesiva de sal, insuficiencia renal crónica, obesidad), habida cuenta de que existen factores no modificables referidos también en ese estudio (edad, grado de elevación de la presión arterial basal, pertenencia a la etnia negra, sexo femenino).¹⁴



Tratamiento farmacológico y papel de los antagonistas de la aldosterona en la hipertensión arterial resistente

Esquema A+C+D

Existe consenso en la bibliografía en cuanto a que el tratamiento farmacológico inicial de un paciente con hipertensión arterial resistente consiste en la combinación de dosis óptimas –las dosis máximas toleradas– de tres antihipertensivos pertenecientes a distintas clases farmacológicas, uno de ellos debe ser un diurético que pueda ajustarse a la depuración de creatinina o a la creatininemia, en la medida en que el control del volumen es decisivo para el tratamiento eficaz de la hipertensión arterial resistente en un contexto clínico en el que la hipervolemia es un hallazgo característico en incluso 90% de los pacientes.^{7,8}

El esquema inicial recomendado es el A+C+D,^{7,11-14} así denominado en atención a las iniciales de los nombres de las tres clases farmacológicas que intervienen en la combinación terapéutica; este recurso mnemotécnico, creado en inglés, coincide con los términos utilizados en español para designar a estos grupos terapéuticos:

- A, por **A**ngiotensina (por bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina y por bloqueo del receptor 1 de la angiotensina 2).
- C, por **C**alcio-bloqueador.
- D, por **D**iurético.

El tratamiento mediante el esquema A+C+D es aplicable a todo paciente de 18 años de edad o más, independientemente de su origen étnico o de que padezca o no diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica.¹¹ En los casos en los que el paciente permanece hipertenso, no obstante un

correcto apego al esquema A+C+D y a un estilo de vida saludable, se recomienda la evaluación dirigida tendiente a la determinación del efecto específico de otros mecanismos potencialmente patógenos que dificultan el control de la presión arterial, sobre todo, la expansión de volumen, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y el incremento de la rigidez arterial, con el fin de agregar un cuarto fármaco al manejo del paciente resistente.⁷

Aldosterona: mecanismo de acción y efectos en la hipertensión arterial

A la aldosterona se le clasifica como una hormona mineralocorticoide debido a sus efectos en las células epiteliales renales y otras localizaciones epiteliales, entre ellas los túbulos distales convolutos/conectivos, las glándulas salivales y el aparato gastrointestinal.^{15,16} La unión de la aldosterona a los receptores mineralocorticoides de las células epiteliales renales tiene como efectos la reabsorción de sodio (Na^+), la excreción de potasio (K^+) y la absorción pasiva de agua en un ambiente saturado por Na^+ ,¹⁶ proceso que también puede entenderse como el incremento en el transporte de Na^+ a través de la célula acompañado por el intercambio de K^+ y iones de hidrógeno (H^+),¹⁷ o simplemente como un mecanismo mediante el cual la aldosterona regula el transporte de Na^+ y de K^+ (**Figura 1**).^{15,16}

La síntesis de aldosterona ocurre principalmente en la zona glomerulosa exterior de la corteza adrenal –y, en menor grado, en el corazón y la vasculatura– a través de un proceso enzimático que puede resumirse en la conversión de colesterol en aldosterona; la existencia de factores, como el K^+ y la angiotensina de tipo II (Ang-II, el producto final del sistema renina-angiotensina [RAS]), puede modificar la secreción de aldosterona.^{16,17} Las sustancias que estimulan la liberación de aldosterona son el K^+ , la Ang-II y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); en

contraste, inhiben su síntesis sustancias como la dopamina, el factor natriurético atrial, la heparina y la somatostatina.¹⁶

Como se esquematiza en la **Figura 1**, la aldosterona desarrolla efectos epiteliales y no epiteliales, de manera que el exceso de aldosterona circulante activa los receptores mineralocorticoides renales y extrarrenales, y los efectos fisiopatológicos de tal activación son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad renal terminal, el evento vascular cerebral y la isquemia.^{15,16} En pacientes con hipertensión arterial resistente, se han documentado un exceso de aldosterona y fallas en la regulación de esta hormona o en los canales epiteliales de Na⁺ (*epithelial sodium channels*) e,

incluso, una discreta elevación en las concentraciones de aldosterona circulante contribuye a la expansión de volumen.¹⁸ También es claro en la actualidad que la inhibición de los efectos nocivos de la aldosterona –mediante la administración oral de antagonistas de los receptores mineralocorticoides – disminuye las cifras de presión arterial y contribuye con el restablecimiento fisiológico sano de las relaciones entre estructura y función en el corazón, los riñones y los lechos vasculares.¹⁶

El desarrollo de las funciones primarias de la aldosterona –la retención renal de Na⁺ y la excreción de K⁺ desde los riñones–¹⁹ se produce cuando la hormona se une a los receptores mineralocorticoides, lo que desencadena la

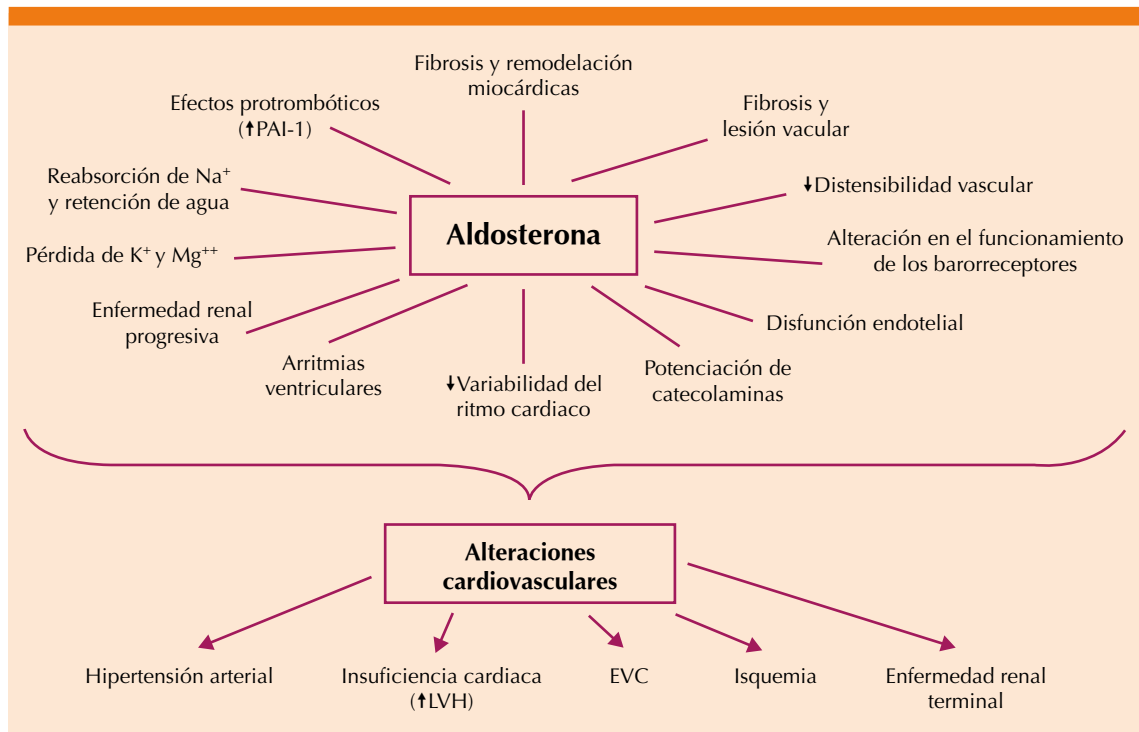


Figura 1. Mecanismos mediante los cuales la aldosterona contribuye con la aparición de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.¹⁶

PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1* (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1); Na⁺: sodio; K⁺: potasio; Mg⁺⁺: magnesio; LVH: *left ventricular hypertrophy* (hipertrofia ventricular izquierda); EVC: evento vascular cerebral.



regulación transcripcional de genes implicados en la homeostasia del agua y el Na^+ que interactúan con los canales epiteliales de Na^+ para inducir la reabsorción de Na^+ y agua, y elevar la presión arterial.⁴ Los antagonistas de la aldosterona, como espironolactona, denominados también bloqueadores de los receptores mineralocorticoides, actúan precisamente en el sitio en el que el Na^+ es reabsorbido por los canales epiteliales de Na^+ , es decir, el túbulo contorneado distal y colector, en el que el Na^+ es intercambiado por K^+ mediante la bomba Na^+/K^+ ATPasa dependiente de la activación de los receptores mineralocorticoides.⁴ Este mecanismo explica la utilidad clínica de los antagonistas de la aldosterona para el tratamiento de la hipertensión arterial, sobre todo resistente, en quienes la expansión de volumen constituye un reto clínico considerable.⁸

Efectos del antagonismo de los receptores de aldosterona por parte de la espironolactona

La unión de espironolactona a los receptores mineralocorticoides inhibe los efectos de la aldosterona en la regulación transcripcional de los genes implicados en la homeostasia del agua y el Na^+ ; en ese sentido, la espironolactona es un antagonista de la aldosterona específico que actúa principalmente mediante la unión competitiva a los receptores mineralocorticoides en los sitios de intercambio de Na^+/K^+ dependientes de aldosterona en los túbulos renales distales convolutos. Por medio de estos efectos, la espironolactona incrementa la retención de K^+ y la excreción de Na^+ y agua, por lo que actúa al mismo tiempo como diurético y como antihipertensivo.¹⁹

Por sí sola, la espironolactona dispone de un efecto antidiurético relativamente débil, pero puede combinarse con otros diuréticos para potenciar este efecto. La espironolactona se absorbe con rapidez a partir del aparato gastrointestinal y la existencia de alimentos incrementa

en prácticamente 100% la biodisponibilidad de espironolactona no metabolizada. La espironolactona y sus metabolitos muestran unión mayor de 90% a proteínas plasmáticas. El metabolismo de este antagonista de la aldosterona, aunque rápido y extenso, es complejo y consta de dos pasos, uno en el que la fracción sulfuro es retenida y otro en el que esta fracción es eliminada mediante detioacetilación. Entonces, la espironolactona se transforma en un metabolito reactivo que puede inactivar las enzimas adrenales y testiculares del complejo P-450. La vida media ($t_{1/2}$) de la espironolactona es de ~10 min y su excreción ocurre en forma primaria en orina y secundariamente en bilis.¹⁹

Insuficiencia del esquema A+C+D y elección racional del cuarto antihipertensivo

En un estudio con distribución al azar y controlado con placebo realizado con 161 pacientes afectados por hipertensión arterial resistente y publicado en 2014, el tratamiento con espironolactona (25 mg/día) durante ocho semanas indujo el logro de una presión arterial sistólica < 140 mmHg en 73% de pacientes (vs 41% con placebo; $p = 0.001$) y diastólica < 90 mmHg también en 73% de los participantes tratados con espironolactona (vs 63% con placebo; $p = 0.223$). Asimismo, los estudios controlados contra comparador activo demostraron que los pacientes tratados con espironolactona durante 12 semanas obtienen mayores reducciones en la presión arterial sistólica (-14.4 mmHg; intervalo de confianza [IC_{95}]: -15.6 a -13.1) que los que reciben tratamiento con doxazosina (-9.1 mmHg; IC_{95} : -10.3 a -7.8) o con bisoprolol (-8.4 mmHg; IC_{95} : -9.7 a -7.1).²⁰

Al tomar como base los resultados obtenidos con espironolactona en estudios como los referidos, se ha planteado que, cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial, la elección racional

del cuarto antihipertensivo para la institución de la terapia cuádruple se dirige al antagonista de la aldosterona espironolactona.²⁰

Espironolactona: evidencia clínica en pacientes con hipertensión arterial resistente

En estudios controlados con placebo en los que se utilizó como método de medición de la presión arterial el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas (MAPA_{24h}), la dosis de 25 mg/día de espironolactona produjo reducciones notables en la presión arterial sistólica y diastólica diurnas y nocturnas favorables para este antagonista de la aldosterona (Figura 2).¹

Espironolactona vs placebo en pacientes con hipertensión arterial resistente

Se distribuyó al azar a 161 pacientes con hipertensión arterial resistente adscritos a seis centros de la República Checa para agregar a su tratamiento antihipertensivo basal dosis únicas diarias de 25 mg de espironolactona durante ocho semanas. Al término del estudio, 73% de

los participantes tratados con espironolactona lograron la meta de presión arterial sistólica < 140 mmHg vs 41% de los que recibieron placebo (p = 0.001). Las reducciones en los valores de la presión arterial sistólica fueron más prominentes entre quienes recibieron tratamiento con espironolactona, con diferencias favorables para este antagonista de la aldosterona: -9.8 mmHg (presión arterial sistólica diurna), -13.0 mmHg (presión arterial sistólica nocturna), -10.5 mmHg (MAPA_{24h}) y -9.9 mmHg (presión arterial sistólica medida en el consultorio, p < 0.001 en todos los casos); las reducciones en la presión arterial diastólica también fueron más notables al administrar espironolactona, con diferencias favorables para este antagonista de la aldosterona: -3.2 mmHg (presión arterial diastólica diurna; p = 0.013), -6.4 mmHg (presión arterial diastólica nocturna; p < 0.001), -3.5 mmHg (MAPA_{24h}; p = 0.005) y -3.0 mmHg (presión arterial diastólica medida en el consultorio; p = 0.003).²¹

La frecuencia de eventos adversos con importancia clínica relacionados con la intervención fue menor entre los tratados con espironolactona (n = 9) respecto de quienes recibieron placebo

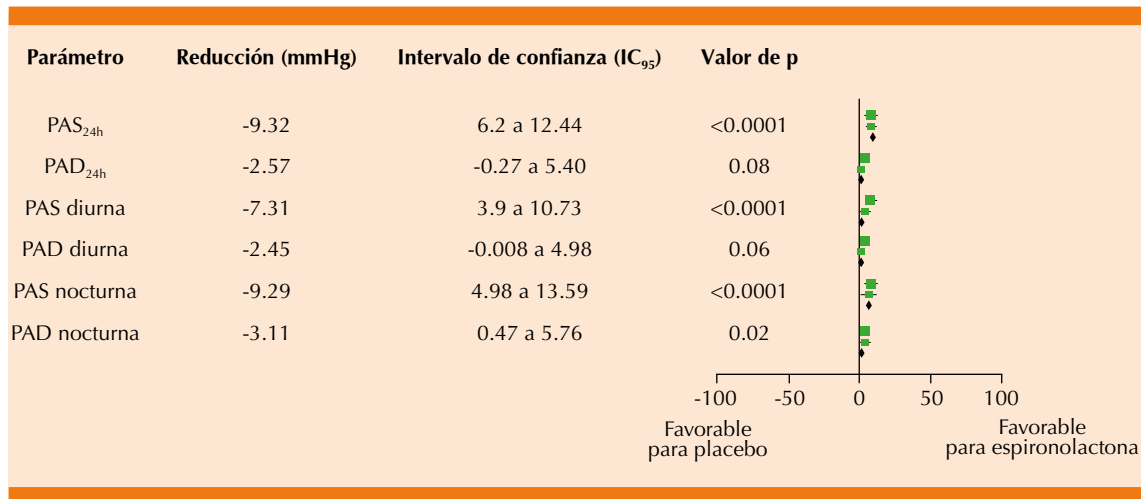


Figura 2. Reducciones en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) asociadas con la administración de espironolactona a dosis de 25 mg/día, utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 h (MAPA_{24h}).¹



(n = 13); no hubo casos de ginecomastia y los eventos adversos más comunes fueron ataques de gota (uno con espironolactona), diarrea transitoria (uno con espironolactona), fatiga (uno con espironolactona y dos con placebo) y episodios de vértigo (6 con espironolactona y 11 con placebo).²¹

Efectos de espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente como componente del síndrome metabólico

El estudio se efectuó con 29 pacientes en dos fases; durante la primera fase (con duración de dos semanas) se suspendió todo tratamiento antihipertensivo para a continuación, en la segunda fase (16 semanas), tratar a los participantes con espironolactona (25 a 50 mg una vez al día). En la evaluación de resultados utilizando el MAPA_{24h}, el tratamiento con espironolactona redujo la presión arterial sistólica basal desde 143.5 ± 15.17 hasta 133.2 ± 17.34 mmHg ($p = 0.025$) y la presión arterial diastólica basal desde 85.2 ± 11.10 hasta 79.3 ± 11.78 mmHg ($p = 0.026$).²²

Al mismo tiempo este tratamiento produjo elevaciones en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) desde un valor basal de 44.0 ± 8.67 mg/dL hasta un valor adjudicable al tratamiento de 49.0 ± 6.75 mg/dL ($p = 0.0001$) y se registraron disminuciones significativas en las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) desde una cifra basal de 6.3 ± 7.54 hasta 4.6 ± 6.3 mg/L ($p = 0.009$) después del tratamiento. Si bien el valor logarítmico de la albuminuria disminuyó de 2.5 ± 0.92 a 2.0 ± 0.9 ($p = 0.028$), no se observaron cambios significativos en las concentraciones de triglicéridos, la glucosa plasmática de ayuno (GPA), el índice HOMA (útil para cuantificar el grado de resistencia/sensibilidad a la insulina y de función de la célula β -pancreática) y la tasa de filtración glomerular (TFG).²²

Efectos de la espironolactona en pacientes con hipertensión arterial resistente que reciben diálisis

En un protocolo prospectivo, aleatorizado y doble ciego se distribuyeron al azar 82 pacientes para recibir durante 12 semanas placebo o tratamiento con espironolactona (25 mg una vez al día) como agente agregado al tratamiento antihipertensivo de base; las evaluaciones se realizaron en la situación basal y al final del tratamiento utilizando como instrumento el MAPA_{24h}. Al corregir respecto de placebo las reducciones en la presión arterial diurna, se registraron disminuciones favorables para espironolactona de $-16.7/-7.6$ mmHg; las disminuciones en los valores de la presión arterial nocturna favorecieron también a espironolactona ($-10.9/-5.8$ mmHg). No se documentaron efectos adversos de importancia clínica, aun cuando entre los participantes tratados con espironolactona se observaron aumentos discretos, sin significado estadístico, de las concentraciones plasmáticas de K^+ y de Na^+ .²³

Espironolactona vs denervación renal en pacientes con hipertensión arterial resistente

Participaron en este estudio 24 pacientes con hipertensión arterial resistente que no habían obtenido beneficios significativos al utilizar como tratamiento antihipertensivo el esquema A+C+D, puesto que su PAS, medida en el consultorio, se mantenía en un valor de ~ 150 mmHg y su PAS evaluada mediante MAPA_{24h} aún era de ~ 140 mmHg. Estos pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos para ser sometidos a denervación renal o recibir tratamiento con espironolactona (50 mg una vez al día) durante seis meses.¹⁸

En las mediciones efectuadas en el consultorio y en las obtenidas mediante MAPA_{24h}, el tratamiento oral con el antagonista de la aldosterona espironolactona fue más eficaz que la interven-

ción mediante denervación renal para un mejor control de la presión arterial, pues respecto de la denervación renal fueron significativas las diferencias favorables para el tratamiento oral. En las mediciones realizadas en el consultorio, la diferencia de reducción en la presión arterial sistémica favorable para espironolactona fue de -12.1 mmHg (IC₉₅: -29.1 a 5.1; $p = 0.158$) y en la presión arterial diastólica de -5.3 mmHg (IC₉₅: -16.3 a 5.8; $p = 0.332$).¹⁸

La diferencia favorable para el antagonista de la aldosterona oral al usar el MAPA_{24h} fue de -17.9 mmHg en la presión arterial sistólica (IC₉₅: -30.9 a -4.9; $p = 0.010$) y de -6.6 mmHg en la presión arterial diastólica (IC₉₅: -12.9 a -0.3; $p = 0.041$). Al tomar como base estos resultados, los autores concluyeron que el tratamiento oral con espironolactona es más eficaz que la denervación renal para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica de 24 h en pacientes con hipertensión arterial resistente, y que, por tanto, en esta población de pacientes el cuarto agente agregado al esquema A+C+D debería ser espironolactona, antes de considerar la opción de denervación renal.¹⁸

Espironolactona vs placebo, bisoprolol o doxazosina: estudio diseñado para determinar el tratamiento óptimo en pacientes con hipertensión arterial resistente

El Estudio PATHWAY-2 (*Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based therapy, number 2*), publicado en 2015, fue el primer estudio controlado con distribución al azar, diseñado para comparar diferentes tratamientos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial resistente rigurosamente evaluados, y también el primero en el que se compararon los efectos del bloqueo de los receptores mineralocorticoides con los de otros agentes que actúan mediante el bloqueo del sistema nervioso simpático, incluidos los bloqueadores α y β .²⁴

El Estudio PATHWAY-2 incluyó a 335 pacientes provenientes de 14 centros del Reino Unido de Gran Bretaña, de 18 a 79 años de edad, afectados por hipertensión arterial resistente persistentemente alta –presión arterial sistólica > 140 mmHg (o ≥ 135 mmHg si el paciente era diabético) en las mediciones efectuadas en el consultorio o ≥ 130 mmHg al promediar los valores de 18 lecturas en el transcurso de cuatro días utilizando el automonitoreo de la presión arterial– a pesar de haber recibido durante por lo menos tres meses tratamiento combinado con las dosis máximas toleradas de tres distintos antihipertensivos.²⁴

Con ayuda de un programa de computadora, se diseñó un protocolo de intervención totalmente aleatorizado en el que los pacientes recibieron durante 12 semanas por ciclo, en orden rotativo sucesivo, dosis únicas diarias de espironolactona (25 o 50 mg), bisoprolol (5 o 10 mg), doxazosina de liberación modificada (4 u 8 mg) y finalmente placebo, en adición a los esquemas antihipertensivos que los pacientes recibían en la situación basal; si bien cada ciclo tuvo duración de 12 semanas, al final de la semana 6 de cada ciclo se duplicaron las dosis de cada uno de los agentes en estudio.²⁴

En tanto que todos los tratamientos activos fueron bien tolerados –con frecuencia relativamente baja de efectos adversos transitorios, como hiperpotasemia o ginecomastia (23% con bisoprolol o doxazosina, 19% con espironolactona y 15% con placebo; $p = 0.036$ para todas las comparaciones)–, un porcentaje muy bajo de pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos atribuibles a la intervención (3% con doxazosina y 1% con bisoprolol, espironolactona o placebo; $p = 0.28$ para todas las comparaciones).²⁴

Sin embargo, el análisis de los resultados de eficacia demostró que la espironolactona fue el agente con mayor potencia antihipertensiva y que, en consecuencia, debe considerársele



antihipertensivo de elección para la institución del tratamiento cuádruple en pacientes con hipertensión arterial resistente que no obtienen beneficios sustanciales al recibir el tratamiento triple convencional.²⁴

En efecto, las reducciones en la presión arterial sistólica evaluadas mediante automonitoreo de la presión arterial fueron más significativas con espironolactona al comparar con placebo (-8.70 mmHg; IC₉₅: -9.72 a -7.69; $p < 0.0001$) y con los dos comparadores activos (-4.26 mmHg; IC₉₅: -5.13 a -3.38; $p < 0.0001$); al confrontar los resultados obtenidos individualmente con cada uno de los dos comparadores activos, quedó también demostrada la superioridad antihipertensiva de espironolactona: -4.03 mmHg favorable para espironolactona vs doxazosina (IC₉₅: -5.04 a -3.02; $p < 0.0001$) y -4.48 mmHg favorable para espironolactona vs bisoprolol (IC₉₅: -5.50 a -3.46; $p < 0.0001$).

CONCLUSIONES Y PUNTOS DESTACADOS

El diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial persistentemente alta (resistente) exige la medición adecuada de las cifras de presión arterial, preferentemente utilizando de manera correcta el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 h (MAPA_{24h}), con el fin de descartar no sólo los cuadros de hipertensión arterial secundarios a otras condiciones clínicas, sino también los casos de pseudoresistencia relacionada con bajo apego del paciente al tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Las principales guías internacionales de tratamiento del paciente con hipertensión arterial resistente establecen como meta del tratamiento para la mayoría de los pacientes una presión arterial menor de 140/90 mmHg; estas mismas guías recomiendan como tratamiento inicial de la hipertensión arterial resistente el esquema A+C+D, consistente en la combinación terapéutica de las

dosis máximas toleradas de tres antihipertensivos pertenecientes a distintas clases farmacológicas, uno de los cuales debe ser un diurético, debido a que la hipervolemia es un hallazgo característico en un amplio porcentaje de pacientes.

Aun con lo anterior, el tratamiento de los pacientes afectados por la hipertensión arterial resistente puede ser complicado, en la medida en que esta población usualmente padece comorbilidades y factores de riesgo que dificultan el control de la presión arterial, además de que incrementan el riesgo cardiovascular.

En este tipo de pacientes son comunes las altas concentraciones plasmáticas de aldosterona; al considerar los mecanismos mediante los cuales la aldosterona produce hipertensión arterial y eleva el riesgo cardiovascular (reabsorción de sodio, excreción de potasio y retención pasiva de agua), una conducta racional consiste en inhibir los efectos nocivos de la aldosterona, lo que es posible mediante la administración de antagonistas de esta hormona como la espironolactona, cuyos efectos consisten en el aumento de la retención de potasio y en la excreción de sodio y agua.

Cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial, la espironolactona se perfila como agente de elección para el agregado a este esquema, con el objetivo de intensificar el manejo mediante un tratamiento cuádruple, la que ha demostrado mayor eficacia antihipertensiva que la denervación renal en diferentes poblaciones de pacientes.

La espironolactona dispone de un doble efecto, diurético y antihipertensivo, que favorece el control óptimo de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial resistente, ya sea que padezcan o no diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o síndrome metabólico (la espironolactona mejora el perfil lipídico de estos

pacientes) o que se encuentren o no en un programa de diálisis.

En función de los resultados de eficacia y seguridad-tolerabilidad obtenidos con espironolactona en estudios clínicos controlados con placebo o con comparadores activos, en especial después de la publicación del estudio PATHWAY-2, en la actualidad resulta claro que –cuando el esquema A+C+D es insuficiente para el logro sostenido de las cifras meta de presión arterial– la elección racional del cuarto antihipertensivo para la institución del tratamiento cuádruple, siempre y cuando no existan contraindicaciones, se dirige a espironolactona, antagonista específico de los receptores de aldosterona.

REFERENCIAS

- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypert* 2015;28(11):1376-85.
- Sternlicht H, Bakris GL. Spironolactone for resistant hypertension: hard to resist? *Lancet* 2015;386(10008):2032-4.
- Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7270-8.
- Mondaca D, Araos P, Yáñez C, et al. Hidroclorotiazida y espironolactona reducen la hipertrofia de la pared aórtica en la hipertensión arterial experimental. *Rev Chil Cardiol* 2011;30:52-8.
- Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus* 2015;7(1):11-21.
- Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011;29(12):2295-309.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J* 2015;36:2686-95.
- Alonso J. Hipertensión arterial resistente o refractaria. *Rev Urug Cardiol* 2012;27:431-42.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Hipertens Riesgo Vasc* 2013;30(Supl 3):4-91.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE, London, 2011.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. JNC 8-2014. Directriz basada en la evidencia para el manejo de la HTA en adultos; informe de los miembros del panel nombrado miembro del Comité Octavo Nacional Mixto (JNC 8)-2014. *JAMA* 2014;311(5):507-20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14-26.
- Armario-García P, Hernández del Rey R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertensión (Madr)* 2006;23(6):184-94.
- Waisman G. Hipertensión arterial resistente. *Rev Fed Arg Cardiol* 2013;42(3):170-3.
- Sica DA. Mineralocorticoid receptor antagonists for treatment of hypertension and heart failure. *MDCVJ* 2015;XI(4):235-9.
- Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone: and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004;61:663-70.
- Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10(1):7-13.
- Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study, a randomized controlled trial. *J Hypert* 2016;34:1863-71.
- University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank. Spironolactone. Disponible: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00421>; consultado: febrero 12, 2016.
- Kaysin A, Mounsey A. Resistant hypertension? Time to consider this fourth-line drug. *J Family Practice* 2016;65(4):266-8.
- Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine* 2014;93(27); doi: 10.1097/MD.000000000000162.
- Andrade-Ezequiel DG, Baumgratz-De Paula R, Moraes-Lovisi JC, et al. Espironolactona reduz a pressão arterial e a albuminúria de hipertensos obesos com síndrome metabólica. *J Bras Nefrol* 2013;35(1):69-72.
- Ni X, Zhang J, Zhang P, et al. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:658-63.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al, for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.

NUEVO



OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN



**En Hipertensión
moderada a
severa ofrece:**

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

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

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



OKSN-A01-16

 IPAL®

Senosiain®



Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides

Rubio-Guerra AF

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroides son fármacos ampliamente prescritos en la práctica médica, mientras que los efectos secundarios más frecuentes son de índole gastrointestinal, en los últimos 10 años se ha cuestionado su seguridad cardiovascular. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (COX 2) fueron cuestionados en su seguridad cardiovascular debido a los resultados del estudio *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR). En esta revisión se analizan los resultados del estudio *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION), y sus repercusiones en las indicaciones actuales de estos fármacos.

PALABRAS CLAVE: antiinflamatorios no esteroides, estudio PRECISION, celecoxib, seguridad cardiovascular.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):809-812.

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Rubio-Guerra AF

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are broad use drugs in the medical practice, their main adverse effects are gastrointestinal complications; however, in the last 10 years their cardiovascular safety has been questioned. The results from the *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) trial challenged the cardiovascular safety of Cyclooxygenase-2 (COX 2) inhibitors. In this review, the results of the *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION) trial are analysed, as well as their impact on the latest indications for this family of drugs.

KEYWORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs; PRECISION trial; celecoxib; cardiovascular safety

Investigador Nacional Nivel II. Unidad de Investigación Clínico-Metabólica. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General Ticomán, SSCDMX. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, A.C.

Recibido: 29 de mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF. Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):809-812.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1465>

ANTECEDENTES

Los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son fármacos prescritos desde hace décadas para el tratamiento del dolor y los procesos inflamatorios, es quizá la familia de medicamentos más prescritos. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al actuar sobre dos enzimas conocidas como ciclooxigenasa (COX), la COX-1 y la COX-2, aunque sus principales acciones terapéuticas dependen más de su acción en la COX-2.¹

Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son de índole gastrointestinal, pueden llegar incluso a hemorragias gástricas que pongan en peligro la vida y que se deben básicamente a la inhibición de la COX-1; también a través de la inhibición de esta enzima, los antiinflamatorios no esteroides pueden generar daño renal.²

A principios de la década pasada aparecieron reportes de efectos secundarios cardiovasculares con la administración de estos agentes en pacientes con enfermedad cardiovascular previa y en sujetos sin cardiopatía,³ aduciendo mecanismos diversos, entre los que se han descrito aumento de las cifras de presión arterial, alteraciones en la función endotelial (con pérdida de la capacidad de relajación del músculo liso vascular) y en la agregación plaquetaria,³ lo que en 2005 llevó a la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) a emitir una alerta acerca del aumento del riesgo cardiovascular con la prescripción de antiinflamatorios no esteroides (AINE), misma que fue ratificada en 2015. Este aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluido infarto de miocardio, es válido para todos los AINE, ya sea que inhiban ambas enzimas o sean selectivos para COX-2.⁴ Sin embargo, el estudio *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) mostró 2.4 veces mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, lo que llevó al retiro del rofecoxib

y generó inquietud acerca de la seguridad de estos agentes.⁵

El celecoxib es uno de los dos únicos inhibidores de la COX-2 disponibles en el arsenal terapéutico. Para establecer su seguridad cardiovascular y por solicitud de la FDA,⁶ se realizó el estudio *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION), en el que 24,081 pacientes mayores de 18 años con osteoartritis o artritis reumatoide y con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular aumentado se distribuyeron al azar para recibir celecoxib (100 mg diarios, 8072 pacientes), naproxeno (375 mg dos veces al día, 7969 pacientes) o ibuprofeno (600 mg, tres veces al día, 8040 sujetos). La dosis de los fármacos podría incrementarse en pacientes con artritis reumatoide; sin embargo, el aumento de la dosis en pacientes con osteoartritis estaba permitido en el caso de naproxeno o ibuprofeno, pero no en quienes recibían celecoxib. Todos los pacientes recibieron esomeprazol (20 a 40 mg diarios) como protector de la mucosa gástrica.⁷

Como se trató de pacientes con alto riesgo cardiovascular, la continuación profiláctica de ácido acetilsalicílico era aceptable. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 34.1 meses.

En el análisis de intención de tratamiento, 2.3% de los pacientes en el grupo con celecoxib tuvieron un desenlace primario (muerte por causa cardiovascular, incluida hemorragia, infarto de miocardio no fatal o enfermedad vascular cerebral no fatal), comparado con 2.5% en el grupo con naproxeno y 2.7% en el grupo con ibuprofeno. Además, el riesgo relativo de un evento primario con celecoxib contra naproxeno fue de 0.98 (IC95%: 0.76 a 1.13; $p < 0.001$ para no inferioridad) y de celecoxib contra ibuprofeno fue de 0.85 (IC95%: 0.70 a 1.04; $p < 0.001$ para no inferioridad).



El riesgo de sangrado de tubo digestivo fue menor con celecoxib que con los otros dos antiinflamatorios no esteroides, así como también el riesgo de eventos renales.

La principal limitante del estudio fue el bajo grado de retención y apego terapéutico, porque 68.8% de los pacientes dejaron de tomar el medicamento y 27.4% no continuaron el seguimiento. Si bien es cierto que en los estudios prospectivos en los que se evalúa el dolor a largo plazo la tasa de apego terapéutico es similar al observado en este estudio, este aspecto debe tomarse en cuenta al analizar los resultados.

Los resultados del estudio PRECISION parecen responder algunas preguntas:

¿Los inhibidores de la COX-2 aumentan el riesgo cardiovascular?

Este punto, traído a debate por el rofecoxib, parece no sustentarse por los resultados del estudio PRECISION porque celecoxib a dosis moderada mostró no inferioridad en el riesgo cardiovascular al comparar con otros antiinflamatorios no esteroides.

Los resultados del estudio PRECISION coinciden con los de un metanálisis recién publicado, en el que sólo rofecoxib mostró aumentar el riesgo cardiovascular y de enfermedad vascular cerebral, pero naproxeno y celecoxib disminuyeron el riesgo de infarto de miocardio y celecoxib, pero no naproxeno, el de enfermedad vascular cerebral.⁸

Aunque diseñado para evaluar la seguridad gastrointestinal, el estudio *The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS) encontró similar riesgo cardiovascular entre celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno, resultados similares a los del estudio PRECISION.⁹

¿Qué implicaciones tiene la administración de celecoxib respecto de otros tratamientos cardiovasculares?

El estudio PRECISION muestra que los pacientes que requieren ácido acetilsalicílico pueden seguir con este fármaco a pesar de tomar celecoxib.

Aunque celecoxib provocó menor necesidad de hospitalizaciones por hipertensión que ibuprofeno y no hubo diferencia respecto a naproxeno, es importante cuidar los niveles de presión arterial y, de ser necesario, ajustar la dosis de antihipertensivos cuando se prescribe celecoxib.

Celecoxib y administración concomitante de anticoagulantes

Aunque éstos no son datos provenientes del estudio PRECISION, es útil saber que no existe incremento del riesgo de sangrado con la administración concomitante de warfarina y celecoxib.¹⁰ Por el momento no hay estudios que evalúen la seguridad del antiinflamatorio cuando se administran inhibidores del factor Xa o inhibidores directos de trombina.

Asimismo, la administración de celecoxib en el posoperatorio ha mostrado ser superior a otros antiinflamatorios para el control del dolor, con seguridad similar a la del placebo.¹¹

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que sólo el rofecoxib aumenta el riesgo cardiovascular, mientras que otros inhibidores de la COX-2 implican riesgo cardiovascular similar al de los demás antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y celecoxib, a dosis moderada, quizá reduzca el riesgo de enfermedad vascular cerebral, aunque este hecho debe confirmarse en estudios prospectivos.

Por último, la postura de la Sociedad Europea de Cardiología acerca de la seguridad cardiovascular de los AINE lleva a las siguientes recomendaciones:¹²

La prescripción de AINE diferentes a la aspirina requiere una rigurosa evaluación individualizada del paciente, determinando el riesgo de sangrado y de complicaciones cardiovasculares. Los AINE diferentes a la aspirina, en general, no deben prescribirse en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular alto.

Al prescribir AINE debe evitarse el diclofenaco, porque no hay estudios que muestren superioridad terapéutica a los demás agentes, tomando en cuenta su riesgo cardiovascular asociado.

El estudio PRECISION es el único ensayo prospectivo diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular de un inhibidor de la COX-2 en pacientes con riesgo cardiovascular, sus resultados y el metanálisis de Gunter podrían modificar estas recomendaciones porque de acuerdo con ambos estudios, la seguridad de celecoxib a dosis moderada no es inferior a la de ibuprofeno ni naproxeno en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular.

Celecoxib tiene menos efectos adversos gastrointestinales y renales que naproxeno e ibuprofeno en tratamientos a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016 Nov 8. [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s40256-016-0200-5
2. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016 Sep 28;354:i4857.
3. Castelli G, Petrone A, Xiang J, Shrader C, King D. Rates of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with established cardiovascular disease: A retrospective, cross-sectional study from NHANES 2009-2010. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s40256-016-0212-1. [Epub ahead of print].
4. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:675-680.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B *et al.* VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
6. Nurmohamed MT. Therapy: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen and ibuprofen. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:136-138.
7. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519-29.
8. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:27-38.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
10. Dentali F, Douketis JD, Woods K, Thabane L, Foster G, Holbrook A, Crowther M. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Pharmacother* 2006;40:1241-7.
11. Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute postoperative pain: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci* 2015;77:81-93.
12. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1015-23.



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., Egoz y J.M. Arana. Utilización hospitalaria de levofloxacina. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Instituto Celsus de Farmacología, 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., 2000, vol.17, no.1, p.10-14. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083302834513





Propuestas acerca de los trastornos funcionales: ¿disautonomía?

García Frade-Ruiz LF

Resumen

INTRODUCCIÓN: los trastornos funcionales se han reconocido a través del tiempo de manera segmentaria y, por tanto, de manera incompleta, desde su diagnóstico hasta su tratamiento. Ejemplos de estos trastornos los constituyen: la migraña, el síndrome de colon irritable, la discinesia vesicular, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, la vejiga irritable, el síndrome de prolapso de la válvula mitral, la intolerancia ortostática, la taquicardia postural ortostática, el síncope vasovagal o, en conclusión, la hoy llamada disautonomía.

PROPUESTAS: los trastornos funcionales, como el síndrome llamado disautonomía, podrían tener su origen en las respuestas rápidas y poco apropiadas que la amígdala realiza ante ciertos estímulos en relación con la memoria emocional. Se propone nombrar a estos trastornos "síndrome de respuesta disfuncional (REDIS), con el fin de evitar errores diagnósticos en los casos de disautonomía secundaria. Se propone, además, establecer el diagnóstico clínico de estos padecimientos y seleccionar tan sólo aquéllos para la prueba de inclinación en caso de poca respuesta al tratamiento inicial, en donde, los inhibidores de la recaptura de serotonina parecen controlar adecuadamente los síntomas.

PALABRAS CLAVE: trastornos funcionales, disautonomía, memoria emocional, síndrome de respuesta disfuncional, REDIS.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):813-817.

Proposals about functional disorders: dysautonomia?

García Frade-Ruiz LF

Abstract

INTRODUCTION: Functional disorders have been recognized over time in a segmental way, and therefore, incompletely, from diagnosis to treatment. Examples of such disorders are: migraine, irritable bowel syndrome, biliary dyskinesia, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bladder, mitral valve prolapse syndrome, orthostatic intolerance, orthostatic postural tachycardia, vasovagal syncope or, in conclusion, the so-called dysautonomia.

PROPOSALS: Functional disorders, such as the syndrome called dysautonomia, could have its origin in the rapid and inappropriate

Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 10 de junio 2017

Aceptado: septiembre 2017

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

García Frade-Ruiz LF. Propuestas acerca de los trastornos funcionales: ¿disautonomía? Med Int Méx. 2017 nov;33(6):813-817.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1493>

responses that the amygdala makes before certain stimuli in relation to emotional memory. It is proposed to name such disorders as “dysfunctional response syndrome (REDIS)”, in order to avoid diagnostic errors in cases of secondary dysautonomia. In addition, it is proposed to establish a clinical diagnosis of these conditions and to select only those for the tilt test in case of poor response to the initial treatment, where the serotonin reuptake inhibitors seem to perform an adequate control of the symptoms.

KEYWORDS: functional disorders; dysautonomia; emotional memory; dysfunctional response syndrome (REDIS)

Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Correspondence

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

ANTECEDENTES

Los trastornos funcionales se han reconocido a través del tiempo de manera segmentaria y, por tanto, de manera incompleta, desde su diagnóstico hasta su tratamiento. Esta segmentación y, por tanto, los diagnósticos incompletos han sido en gran parte por la existencia de las múltiples especialidades médicas y la falta de una medicina verdaderamente integral. Ejemplo de estos trastornos los constituyen: la migraña, el síndrome de colon irritable, la discinesia vesicular, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, la vejiga irritable, el síndrome de prolapso de la válvula mitral, la intolerancia ortostática, la taquicardia postural ortostática, el síncope vasovagal o, en conclusión, la hoy llamada disautonomía^{1,2} y quizá el trastorno de déficit de atención y la disfunción del esfínter de Oddi.³

Estos trastornos suelen compartirse en mayor o menor grado en todos los pacientes, varían la frecuencia y la intensidad de los mismos, lo que genera la teoría de una causa compartida.

En este escrito se menciona una teoría respecto de su origen, así como algunas propuestas prácticas acerca de su diagnóstico y tratamiento.

Evolución de la llamada disautonomía

En 2006 publicamos un artículo llamado “Intolerancia ortostática” en la revista *Medicina Interna de México*, en el que, desde entonces, integramos la asociación entre las distintas disfuncionalidades existentes,¹ incluyendo las condiciones psiquiátricas frecuentes, como la depresión, la ansiedad y los ataques de pánico, en lo que podría llamarse un síndrome llamado disautonomía. En ese mismo artículo, y siendo en ese entonces un síndrome poco reconocido por los médicos, comenzaba a ir en aumento la realización de las pruebas de inclinación; sin embargo, estas últimas se limitaban en la mayoría de los casos al estudio de los pacientes con síncope. En esa misma publicación propusimos una clasificación de acuerdo con las características del paciente para facilitar el diagnóstico clínico y lograr el acercamiento al subtipo de respuesta disautonómica, además de postular la teoría de que probablemente el origen de ese síndrome disfuncional podría encontrarse en la memoria emocional.¹ Posteriormente en 2013 desarrollamos el estudio REDIS (respuesta disfuncional), que tuvo como objetivo conocer la epidemiología de ese síndrome en nuestro medio, a través del análisis retrospectivo de



1647 pruebas de inclinación,⁴ mismo que sirvió de base para realizar el estudio REDIS-2, en 2016, en el que se analizó el comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica,⁵ intentándose a través de dicho estudio insistir en la necesidad de establecer un diagnóstico más específico que el de la simple disautonomía, con el fin de realizar tratamientos más específicos. Sin embargo, y a pesar de los conocimientos adquiridos durante los últimos años acerca de este síndrome, nos atrevemos a proponer las siguientes consideraciones generales, muchas de las cuales nos han llevado nuevamente a considerar las descritas en 2006.¹

Consideraciones generales

De acuerdo con el Dr. LeDoux, la amígdala es el sitio en donde se aloja la memoria emocional, así, las respuestas se llevan a cabo desde las señales auditivas o visuales al tálamo, el mensaje se dirige a la corteza, en donde es analizado y evaluado en busca de significado y respuesta apropiada; sin embargo, si esa respuesta es emocional, una señal se dirige a la amígdala para activar los centros emocionales, en donde una porción más pequeña de la señal original se dirige de manera directa desde el tálamo a la amígdala en una transmisión más rápida, permitiendo una respuesta inmediata, si bien menos precisa, por lo que la amígdala puede desencadenar una respuesta emocional antes de que los centros corticales hayan comprendido lo que está ocurriendo. En las primeras milésimas de segundo durante las cuales percibimos algo, no sólo comprendemos inconscientemente de qué se trata, sino que se decide si nos gusta o no, “el inconsciente cognitivo”.⁶

Asimismo, los mecanismos de regulación central a corto plazo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en el centro cardiovascular se caracterizan por actuar de forma muy rápida,

comenzando su acción en unos segundos. La intensidad de las respuestas es fuerte, pero se debilita en poco tiempo; así, la estimulación simpática es capaz de aumentar la presión arterial dos veces en 5-15 segundos y la inhibición de la estimulación simpática puede disminuirla hasta la mitad en 40 segundos.⁷

Los centros del sistema nervioso central que participan en este sistema de regulación son:

Centros vasomotores bulbares. El centro vasomotor se sitúa en el tronco del encéfalo, en la formación reticular del tercio inferior de la protuberancia y los dos tercios superiores del bulbo. Las fibras procedentes de este centro se proyectan a la médula y a los vasos sanguíneos. Éste se encuentra formado por tres zonas diferenciadas: la zona vasoconstrictora (presora), la zona vasodilatadora (depresora) y la zona sensorial.⁷

Centros superiores nerviosos controladores del centro vasomotor. El resto de la formación reticular de la protuberancia, el mesencéfalo y el diencéfalo controlan la actividad del centro vasomotor, ya sea estimulándolo o inhibiéndolo. El hipotálamo ejerce una acción muy potente sobre el centro vasomotor, tanto en condiciones basales como de estimulación intensa. La estimulación de la corteza motora excita el centro vasomotor en una vía mediada a través del hipotálamo; otras zonas de la corteza cerebral también influyen en este centro.⁷

Nuevas propuestas y teorías acerca de los trastornos funcionales

Es importante remarcar la importancia de considerar un diagnóstico más específico la integración del síndrome en todos los pacientes que acudan a consulta médica por alguno de ellos, porque la mayor parte de las veces se encuentran varios de ellos al interrogatorio directo y no tan

sólo considerar su existencia en los que padecen síncope (**Cuadro 1**).

Las respuestas rápidas y poco precisas que suelen caracterizar a la hasta ahora llamada disautonomía suelen tener como desencadenante las experiencias emocionales, quizá y a través de las vías antes descritas, en donde la percepción final, rápida, abstracta y primitiva ante lo que genera “aversión” o un “reto” al organismo (**Cuadro 2**) se traduce en respuestas poco precisas desde los centros reguladores centrales a través de los sistemas simpático y parasimpático, en donde las manifestaciones clínicas a tal respuesta emocional dependan de la capacidad compensatoria que cada organismo sea capaz de generar a la misma. Es decir, si la respuesta es depresora podría manifestarse como intolerancia ortostática o vasovagal, con cansancio crónico, mareo al

ortostatismo, parestesias, con o sin síncope. En tal caso, la ausencia de síncope se manifiesta la mayor parte de las veces por una adecuada pero exagerada liberación adrenérgica compensatoria, lo que genera taquicardia, palpitaciones, sudoración, insomnio, ansiedad, temblor, cefalea vascular y en ocasiones fibromialgia por el aumento prolongado en el tono muscular,¹ o, bien, en una respuesta presora inadecuada con las clásicas manifestaciones de la taquicardia postural ortostática.

Es decir, probablemente las pruebas clínicas utilizadas, como la prueba de inclinación, tan sólo nos ayudan a registrar las manifestaciones a distancia de tal respuesta y no el origen de las mismas.

Por lo anterior podrían considerarse los siguientes puntos:

Cuadro 1. Síntomas en los trastornos funcionales

Variabilidad de la frecuencia cardiaca	Disnea
Taquicardia postural ortostática	Disuria
Variabilidad de la presión arterial	Cefalea
Hipotensión	Sudoración
Palpitaciones	Dispareunia
Fibromialgia	Fatiga
Mareos	Síndrome de colon irritable
Síncope	Trastornos del sueño
Parestesias	Trastornos psiquiátricos
Dolor en el tórax	

La disautonomía, si bien resta calidad de vida a un gran número de personas en todo el mundo, se considera un padecimiento benigno, por lo que en ocasiones puede conducir a errores diagnósticos ante casos de disautonomía secundaria, como el síndrome de atrofia sistémica múltiple, enfermedad de depósito como la amiloidosis, la enfermedad de Parkinson u otras degenerativas del sistema nervioso central,^{1,2} por lo que quizá fuera prudente llamar a estos trastornos funcionales benignos “síndrome de respuesta disfuncional (REDIS)”.

Cuadro 2. Desencadenantes frecuentes de los trastornos funcionales

Medio ambiente cálido, baños calientes	Depresión, ansiedad
Ejercicio	Maniobra de Valsalva
Estrés físico o emocional	Depleción de volumen
Permanecer de pie sin movimiento por tiempo prolongado	Incorporarse después de un prolongado descanso en cama
Comidas abundantes altas en carbohidratos al levantarse	Rápido cambio postural
Desvelarse	Consumo de alcohol
	Medicamentos

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, quizá el origen de estas respuestas disfuncionales sea secundario a factores de educación del individuo, en relación con respuestas rápidas e inapropiadas del sistema emocional, no por ello, no deja de constituir una clara relación existente entre la psique y el organismo, en donde, incluso, los trastornos anímicos a manera de depresión y ansiedad constituyan en muchos casos un “disparador” de estas respuestas y no



una consecuencia de las mismas. Por lo que quizá, en nuestros días, el diagnóstico de tan claras manifestaciones debiera ser clínico, a la vez que la mayoría de los pacientes con tal síndrome suelen responder de manera adecuada ante la precisa elección de un inhibidor de la recaptura de serotonina, independientemente del subtipo de respuesta disautonómica, por lo que quizá debieran seleccionarse los casos que en realidad requieran la prueba de inclinación, más que para un diagnóstico, para una segunda estrategia de tratamiento en caso de mala respuesta.

A la vez que este tratamiento quizá debiera ser tan sólo transitorio, en lo que el individuo comprende y aprende a reconocer los desencadenantes de sus síntomas porque las modificaciones en el estilo de vida serán necesarias a partir del diagnóstico adecuado.

Quizá fuera prudente no estigmatizar como “enfermos” a estos individuos, sino, por el contrario, tan sólo ofrecer el tan buscado diagnóstico, enseñarles a controlar la respuesta disfuncional que ante los estímulos emocionales de aversión o reto muestran y evitar, en consecuencia, las múltiples consultas médicas.

CONCLUSIÓN

Los trastornos disfuncionales, como el síndrome llamado disautonomía, podría tener su origen en las respuestas rápidas y poco apropiadas que la amígdala realiza ante ciertos estímulos en relación con la memoria emocional.

Es necesario establecer diagnósticos más específicos de los trastornos funcionales, a fin de ofrecer a los tan frecuentes pacientes con esas molestias, tratamientos más específicos, científicos e integrales. Así como también evitar las

interminables visitas que estos pacientes realizan a los servicios de urgencias, múltiples médicos, estudios y tratamientos sin obtener una prolongada y real mejoría. Estos trastornos deberán ser idealmente comprendidos y tratados por un médico integral que conozca los mismos y evitar así los múltiples especialistas que con frecuencia visitan estos pacientes, lo que incrementa los costos y disminuye los buenos resultados.

Quizá fuera prudente llamar a tales trastornos funcionales “síndrome de respuesta disfuncional (REDIS)” para establecer la diferencia con los casos de disautonomía secundaria a otros padecimientos no benignos. El tratamiento debe dejar de ser meramente empírico, por el contrario, no deben estigmatizarse a estos pacientes como “enfermos”, sino lograr comprender su particular respuesta fisiológica a ciertos estímulos, y con ello modificar su estilo de vida, en donde la administración transitoria de inhibidores de la recaptura de serotonina puede ser de utilidad.

REFERENCIAS

1. García Frade RLF, Mas A. Intolerancia ortostática. *Med Int Méx* 2006;6(22):542-554.
2. García Frade RLF. En el libro: Un Síndrome llamado disautonomía. 2ª ed. México: Alfil; 2015.
3. García Frade RLF, Solís E. Síndrome de discinesia vesicular. *Med Int Méx* 2016;32(6):671-675.
4. García Frade RLF, Solís E, González Hermosillo A, et al. La disautonomía en el mundo real. *Med Int Méx* 2013;29:469-472.
5. Solís E, García Frade RLF. Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio REDIS-2, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio REDIS). *Med Int Méx* 2016;32(3):307-317.
6. Goleman D. En el libro: La inteligencia emocional. México: Editorial B de Bolsillo, 2012.
7. Borge MJN (2011, May 10). *Materiales de Clase*. Retrieved June 15, 2017, from OCW Universidad de Cantabria Web site: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/materiales-de-clase>.

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



Pileflebitis como causa de fiebre

Casuso-Sáenz E, Valiente-Millán MT, Jaso-Tejera R, Campo-Ruiz A, Herreras-Martínez R, Calvo-Mijares N

Resumen

La pileflebitis o trombosis séptica portal es una complicación rara pero con gran morbilidad y mortalidad de los procesos infecciosos abdominales que drenan al sistema venoso portal. Con mayor frecuencia se relaciona con la apendicitis y diverticulitis. La incidencia ha aumentado en los últimos años con la disponibilidad de pruebas de imagen, como ecografía y tomografía axial computada abdominal. Esta facilidad en el diagnóstico y sobre todo la prescripción de antibióticos han mejorado el pronóstico, aunque no hay claro consenso en cuanto al tratamiento de esta infección y la anticoagulación es un tema controvertido.

PALABRAS CLAVE: pileflebitis, trombosis venosa portal, apendicitis, trombosis mesentérica.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):818-821.

Pylephlebitis as a cause of fever.

Casuso-Sáenz E, Valiente-Millán MT, Jaso-Tejera R, Campo-Ruiz A, Herreras-Martínez R, Calvo-Mijares N

Abstract

Pylephlebitis or suppurative thrombophlebitis of the portal mesenteric venous system is a rare but deadly complication of abdominal infections drained by the portal venous system. Usually, it is seen in the setting of appendicitis and diverticulitis. The incidence have been increased in the last years because of the use of modern diagnosis imaging such as ultrasonography and computed tomography scans. The more sensitive imaging techniques and the availability of antibiotics have improve the prognosis, although there is not consensus about the empiric antibiotic regimens and the anticoagulation therapy is a controversial topic.

KEYWORDS: pylephlebitis; portal vein thrombosis; appendicitis; mesenteric thrombosis

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Laredo, Laredo, Cantabria, España.

Recibido: 28 de marzo 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dra. Elena Casuso Sáenz
cancuso@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Casuso-Sáenz E, Valiente-Millán MT, Jaso-Tejera R, Campo-Ruiz A y col. Pileflebitis como causa de fiebre. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):818-821. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1363>



ANTECEDENTES

La pileflebitis o trombosis séptica portal es una complicación rara pero con gran morbilidad y mortalidad de los procesos infecciosos abdominales que drenan al sistema venoso portal. Con mayor frecuencia se relaciona con pancreatitis y diverticulitis.¹ El pronóstico ha mejorado con el aumento de la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico por imagen actuales y, sobre todo, por la administración de antibióticos; sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta, en torno a 25%.^{1,2} No hay consenso en cuanto al tratamiento de esta infección y la anticoagulación es un tema controvertido.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años que ingresó por fiebre. Entre sus antecedentes personales destacaban: exfumador, hipertenso, con dislipidemia y obesidad. Úlcera duodenal secundaria a AINÉs 15 años antes. Había sido operado de una hernia inguinal un año antes. Seguía tratamiento con una estatina, un inhibidor de la bomba de protones y un ARA-2.

Acudió a urgencias por fiebre mayor de 38°C de tres días de evolución junto con anorexia, dolor abdominal difuso, náuseas y algún vómito. No tenía síntomas respiratorios, urinarios ni articulares. Los exámenes de laboratorio urgentes evidenciaron discreta leucocitosis con desviación izquierda y la ecografía de abdomen sólo mostró colelitiasis sin colecistitis; el paciente fue dado de alta con tratamiento con amoxicilina con ácido clavulánico. Díez días más tarde acudió nuevamente a urgencias por persistencia de la fiebre de 38°C diaria que no cedía con paracetamol y astenia intensa. La anamnesis por aparatos fue negativa.

En la exploración física tenía presión arterial de 136/64 mmHg, frecuencia cardiaca de 97 lpm,

temperatura de 37.6°C; consciente, orientado, eupneico en reposo, no padecía lesiones cutáneas, adenopatías cervicales ni bocio. La auscultación cardiaca era rítmica sin soplos y en la pulmonar mostraba discretos estertores crepitantes en la base derecha. El abdomen era blando, depresible, no tenía dolor a la palpación superficial ni profunda y no se palpaban masas. No había edema en los miembros inferiores, artritis, ni datos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias

Destacó un hemograma con 9500 (4500-11,000) leucocitos con 76% (4-85%) de neutrófilos y 12% (25-50%) de linfocitos, hemoglobina de 13.3 g/dL (12-18 g/dL), con hematócrito de 39% (37-52%) y plaquetas de 585,000 (150,000-450,000). Actividad de protrombina 100%. En el perfil bioquímico destacaron GOT 53 U/L (0-37 U/L), GPT 133 U/L (5-41 U/L), GGT 665 U/L (8-61 U/L), FA 345 U/L (40-129) con bilirrubina normal y PCR 18.8 mg/dL (<0.5 mg/dL). Se repitió la ecografía abdominal en la que se observó una imagen pseudonodular hipoecoica en parénquima hepático, sin otros hallazgos de interés.

Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro (piperazilina-tazobactam) y se sacaron hemocultivos previamente. Se realizó TAC abdominal con contraste donde se obtuvo como hallazgo más relevante el hígado con tamaño y morfología normal con disminución homogénea de la densidad parenquimatosa que sugería infiltración grasa global. Se visualizaba un área irregular en el segmento IX, de 7.2 x 2.3 cm, adyacente al ligamento falciforme. Tenía, además, al menos, dos focos hipodensos pseudonodulares de 4.3 y 10 mm, con un aspecto heterogéneo, con valores densitométricos bajos que podrían corresponder con áreas de necrosis focal. No tenía comportamiento de colección.

La resonancia magnética abdominal (RMN) mostró alteración de la señal de la resonancia que afectaba a los segmentos II, IV y V que parecían corresponder a microabscesos confluentes. Se asociaron además datos de trombosis de la ramificación portal izquierda (**Figura 1**). La porta principal y ramificaciones portales intrahepáticas derechas eran permeables. No se demostró líquido libre ni proceso infeccioso concomitante.

Evolución

Ante el hallazgo de la RMN y el diagnóstico muy probable de pyleflebitis se mantuvo tratamiento antibiótico endovenoso. El paciente tuvo desaparición de la fiebre y del dolor abdominal. Padeció leucopenia por lo que se suspendió tratamiento con piperazilina-tazobactan y se mantuvo con ceftriaxona y metronidazol hasta completar cuatro semanas y posteriormente por vía oral metronidazol y ciprofloxacino dos semanas más. Los hemocultivos fueron negativos. No se inició anticoagulación porque el paciente tuvo alivio de la fiebre y del dolor abdominal a las 72 horas de iniciar el tratamiento antibiótico.

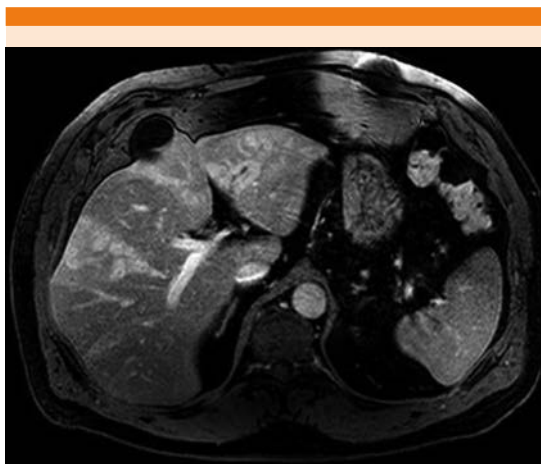


Figura 1. Resonancia magnética nuclear, microabscesos y trombosis de la rama portal izquierda.

Fue dado de alta y revisado en consulta, donde se le encontró asintomático; la TAC abdominal de control pasados tres meses desde el final del tratamiento antibiótico evidenció desaparición de los abscesos hepáticos y persistencia de secuelas posflebitis de la rama segmentaria anterior portal izquierda. Se encontró, además, marcado engrosamiento del apéndice cecal con signos radiológicos de apendicitis aguda. El paciente fue valorado por el servicio de cirugía general y aunque tenía un hemograma normal, con PCR de 1.60 mg/dL (<0.5 mg/dL) y ligeras molestias a la palpación profunda en FID, fue operado de manera urgente sin complicaciones. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica confirmó la apendicitis aguda.

DISCUSIÓN

La pyleflebitis es una complicación grave de procesos infecciosos abdominales. La forma de manifestación puede ser variable, según la rama de la porta afectada y del proceso infeccioso asociado. Lo curioso del caso que comunicamos es que no se encontró ningún proceso intercurrente abdominal y el dato clínico fundamental fue la fiebre con ligeras molestias abdominales. El diagnóstico se estableció con la resonancia magnética nuclear, aunque en la mayoría de los casos la ecografía y la tomografía axial computada suelen ser diagnósticas.¹⁻⁶ Los hemocultivos fueron negativos, como ocurre en una gran parte de los casos, cuando son positivos nos encontramos con infecciones polimicrobianas y cuando se aísla un único microorganismo, *B. fragilis*⁶ y *S. viridans*¹ suelen ser los más frecuentes según la serie. Se han descrito una serie de factores de riesgo que pueden predisponer a esta complicación: hábito tabáquico, cirugía abdominal previa, tratamiento antiagregante y esteroides, neoplasia, enfermedad del tejido conectivo, cirrosis hepática, estado de hipercoagulabilidad, enfermedad vascular periférica y trombosis venosa profunda;²⁻⁶ nuestro caso no tenía ninguno



de ellos. En cuanto al tratamiento, es necesario iniciar antibiótico de amplio espectro de manera temprana y luego adecuarlo a los cultivos en el caso de ser positivos para mejorar el pronóstico. En principio debe mantenerse cuatro a seis semanas. Es controvertida la anticoagulación y parece que está indicada en casos de progresión del trombo, persistencia de la fiebre o bacteriemia persistente.² En nuestro caso optamos sólo por antibiótico dada la buena evolución clínica.

No se diagnosticó ningún proceso infeccioso abdominal y tres meses después, en una prueba de imagen de control, se demostró apendicitis. Quizá el primer antibiótico que recibió el paciente en su primera visita a urgencias pudo enmascarar la apendicitis que no se diagnosticó a pesar de realizar ecografía, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear abdominal.

En conclusión, la pileflebitis debe sospecharse en procesos abdominales, sobre todo pancreatitis y diverticulitis, que no evolucionan de la forma adecuada una vez iniciado el tratamiento específico. Ante la sospecha debe iniciarse antibiótico de amplio espectro con cobertura contra

infecciones polimicrobianas y solicitar pruebas de imagen para establecer el diagnóstico que, una vez establecido, debe valorarse la anticoagulación en los casos en los que persiste la fiebre o se objetiva progresión del trombo a pesar del correcto tratamiento antibiótico.

REFERENCIAS

1. Choudhry AJ, Baghdadi YM, Amr MA, Alzghari MJ, et al. Pylephlebitis: a review of 95 cases. *J Gastrointest Surg* 2016;20(3):656-661.
2. Abraham MN, Mathiason MA, Kallies KJ, Cogbill TH, Shapiro SB.. Portomesenteric venous thrombosis: a community hospital experience with 103 consecutive patients. *Am J Surg* 2011; 202(6): 759-764.
3. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors of mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95(10):1245-51.
4. Granero Castro P, Raposo Rodríguez L, Moreno Gijón M, Prieto Fernández A, Granero Trancón J, et al. Pylephlebitis as a complication of acute appendicitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102:217-22.
5. Álvarez Usilar R, González RL, Gutiérrez GJ. Tromboflebitis séptica de la vena porta. *Rev Chil Cir* 2002;54:676-80.
6. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodossiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: an overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis* 2010;42(11-12):804-11.

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.



Seltaferon

Osetamivir 75

Nuevo

Antiviral *Selectivo* para INFLUENZA



Cefalea intensa¹

Fiebre de inicio súbito superior a 38.5 °C¹

Tos¹

Osetamivir posee 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

REFERENCIAS: 1.- Guía práctica clínica. Prevención, diagnóstico 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. 179M2016 SSA. No. de Ingreso: 173300202C3066

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





Diagnóstico de neumonía por ultrasonido en el servicio de urgencias

González-Martínez KI

Resumen

Comunicamos el caso clínico de un paciente de 54 años de edad que ingresó al servicio por dificultad respiratoria. Inició su padecimiento actual un mes previo a su ingreso con tos productiva con expectoración purulenta abundante, fiebre no cuantificada y pérdida de peso, dos días previos a su ingreso se agregó dificultad respiratoria que se exacerbó aproximadamente tres horas previas a su ingreso. A la exploración física se observó paciente consciente con signos vitales: frecuencia cardíaca 130 lpm, frecuencia respiratoria 27 rpm, presión arterial 115/73 mmHg, temperatura 36.4°C, con disnea, uso de músculos accesorios, taquicardia, taquipnea, con saturación a aire ambiente de 89%, como antecedentes de importancia destacaron toxicomanías positivas; se integraron datos clínicos de neumonía adquirida en la comunidad; la radiografía de tórax evidenció borramiento del ángulo costofrénico y costodiafragmático por lo que se sospechó derrame pleural; sin embargo, se decidió realizar ultrasonido pulmonar para confirmar derrame pleural vs consolidación pulmonar, en el que se observaron datos compatibles con escaso derrame pleural y zona de consolidación pulmonar basal derecha; se dio tratamiento con doble esquema antibiótico. Con este artículo se demuestra que el ultrasonido pulmonar resulta ser una herramienta efectiva y confiable en el diagnóstico temprano de neumonía en el servicio de Urgencias, sin necesidad de realizar radiografía de tórax, incluso tiene sensibilidad mucho mayor para el diagnóstico de derrame pleural en comparación con la radiografía convencional.

PALABRAS CLAVE: neumonía, ultrasonido pulmonar, derrame pleural, radiografía de tórax, líneas B.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):822-825.

Diagnosis of pneumonia by ultrasound at emergency room.

González-Martínez KI

Abstract

This paper reports the clinical case of a 54-year-old male patient, which entered to the service due to respiratory difficulty. Patient

Residente de Medicina de Urgencias, Hospital General de Mexicali, SSA.

Recibido: 20 de abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dra. Karen Itzel González Martínez
Karengm_89@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Martínez KI. Diagnóstico de neumonía por ultrasonido en el servicio de urgencias. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):822-825.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1673>



initiated his current suffering a month before the hospital admission with productive cough with purulent, abundant expectoration, not quantified fever, and loss of weight, two days before to his hospital admission respiratory difficulty was added that was exacerbated approximately 3 hours prior to income. To the physical exploration conscious patient was observed with vital signs: HR 130 bpm, RR 27 bpm, blood pressure 115/73 mmHg, temperature 36.4°C, with shortness of breath, use of accessory muscles, tachycardia, tachypnea, with saturation to air ambience of 89%; precedents of importance: positive drug dependency; clinic data were integrated of community-acquired pneumonia, X-ray chest evidenced effacement of the costophrenic and costodiaphragmatic angle; thus, it was suspected pleural effusion; however, it was decided to perform pulmonary USG to confirm effusion vs pleural pulmonary consolidation, in which there were data compatible with low pleural effusion and right basal pulmonary consolidation area; handling was started with double antibiotic scheme. This article demonstrates that pulmonary USG turns out to be an effective and reliable tool in the early diagnosis of pneumonia in the Emergency Department, without necessity of chest X-ray, it has even much larger sensitivity for diagnosis of pleural effusion in comparison with conventional radiography.

KEYWORDS: pneumonia; pulmonary ultrasound; pleural effusion; lines B; chest radiograph

Residente de Medicina de Urgencias, Hospital General de Mexicali, SSA.

Correspondence

Dra. Karen Itzel González Martínez
Karengm_89@hotmail.com

ANTECEDENTES

En la actualidad se ha demostrado la utilidad de la ecografía en múltiples afecciones y localizaciones del organismo, porque tiene una serie de ventajas sobre el resto de las técnicas radiológicas, como ausencia de radiaciones ionizantes, la posibilidad de realizar la exploración a la cabecera del paciente, valoración en tiempo real y accesibilidad de los equipos.¹ La ecografía es más sensible que la radiografía convencional^{2,3} e, incluso, que la tomografía computada⁴ en la valoración de necrosis y abscesificación de las neumonías. En la neumonía lobar se puede observar ecogenicidad difusa irregular, similar al hígado, especialmente en la fase inicial de la neumonía, también puede observarse una imagen hiperecoica puntiforme dentro de la consolidación, que corresponde al

signo del broncograma aéreo.⁵ El ultrasonido identifica y diferencia mejor entre efusiones y consolidaciones.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 54 años de edad, se realizó interrogatorio indirecto a su esposa, quien refirió el antecedente de toxicomanías positivas para marihuana, metanfetaminas inhaladas, heroína y cocaína, refirió desconocer fecha del último consumo. El paciente inició su padecimiento actual un mes previo a su ingreso con tos productiva con expectoración purulenta, abundante, fiebre no cuantificada y pérdida de peso; dos días previos a su ingreso se agregó dificultad respiratoria, que se exacerbó aproximadamente tres horas previas a su ingreso. A la exploración física se observó al paciente consciente, con

signos vitales: frecuencia cardiaca 130 lpm, frecuencia respiratoria 27 rpm, presión arterial 115/73 mmHg, temperatura 36.4°C, con disnea, uso de músculos accesorios, taquipneico, taquicárdico, con saturación a aire ambiente de 89%. Como parte de la evaluación en el servicio de urgencias ABCD se pasó al paciente a aérea de choque, se colocó monitoreo continuo y oxígeno suplementario con puntas nasales a 5 L/min, se solicitaron estudios de laboratorio, se realizó ultrasonido pulmonar y radiografía de tórax y se inició tratamiento empírico con doble esquema de antibióticos por sospecha de neumonía adquirida en la comunidad. Se descartaron causas de insuficiencia respiratoria aguda.

Estudios de laboratorio: Hb 12 g/dL, Hto 34%, plaquetas 248,000, leucocitos 14.4, neutrófilos 90.5%, TP 17.4, TTP 30.4, Na 129 mmol/L, K 3.54 mmol/L, Cl 92.5 mmol/L. Examen general de orina: pH 7, proteínas 30 mg/dL, nitritos negativos, leucocitos 35-40, bacterias moderadas.

El ultrasonido pulmonar reveló más de tres líneas B (Figura 1), signo de hepatización pulmonar, así como derrame pleural escaso en el pulmón derecho, sugerentes de área de consolidación compatible con neumonía lobar derecha.

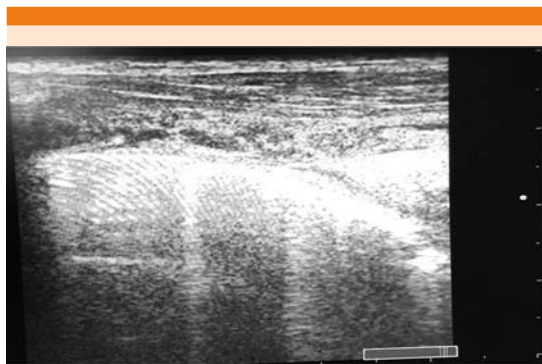


Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior en la que se observa borramiento del ángulo costofrénico y costodiafrágico. Derrame pleural.

La radiografía de tórax anteroposterior evidenció borramiento de ángulo costodiafrágico derecho e infiltrado basal (Figura 2), así como área de consolidación pulmonar (Figura 3).



Figura 2. Consolidación e imágenes hiperecogénicas ramificadas, broncograma.



Figura 3. Líneas B.



El diagnóstico inicial fue de probable neumonía adquirida en la comunidad y el diagnóstico final fue de neumonía adquirida en la comunidad

Se dio tratamiento con doble esquema antibiótico, monitoreo continuo no invasivo y oxígeno suplementario.

DISCUSIÓN

La neumonía es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población mundial. En México se encuentra entre las 20 principales causas de enfermedad. En el Hospital General de Mexicali se registraron en un año 238 neumonías con 34 defunciones.

El ultrasonido pulmonar a la luz de la evidencia actual está dirigido principalmente a la orientación diagnóstica de las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda (90.5% de ingreso a urgencias/Unidad de Cuidados Intensivos): neumotórax, neumonías, consolidados pulmonares, embolismo pulmonar, congestión pulmonar y trastornos intersticiales, incluso con rendimiento superior a la radiografía de tórax.⁶

Hay suficiente evidencia de su utilidad en las enfermedades pleurales, mediastínicas y pulmonares, así como en procedimientos terapéuticos.

CONCLUSIÓN

La ecografía es una herramienta útil en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades torácicas, además de ser una exploración rápida, inocua, de bajo costo y que puede realizarse a la cabecera del paciente, incrementa la seguridad de éste, disminuye los costos y tiempo y permite efectuar un mejor manejo; el ultrasonido está revolucionando la práctica en el servicio de Urgencias, porque representa una técnica de apoyo con claras ventajas para tomar decisiones y dirigir procedimientos invasivos.

REFERENCIAS

1. Vollmer I, Gayete A. Ecografía torácica. Archivos de Bronconeumología 2010;46(1):27-34.
2. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. Crit Care Med 2007;35(suppl):S250-61.
3. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Yu CJ, Kuo SH, Wu HD. Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. Am Rev Respir Dis 1992;146:757-62.
4. Lichtenstein DA, Peyrouset O. Is lung ultrasound superior to CT? The example of a CT occult necrotizing pneumonia. Intensive Care Med 2006;32:333-5.
5. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Lanza M, Folch E, Majid A. Aplicaciones torácicas del ultrasonido. Rev Med Chile 2016;144:903-909.
6. Rincón Salas JJ. Manual de ultrasonido en terapia intensiva y emergencias. 2ª ed. México, 2016;41-57.

LORATADINA

Sensibit[®]

ORODISPERSABLE

La primera Loratadina OROdispersable en México²

Síntomas asociados a:

- **Alergia¹**
- **Urticaria¹**
- **Conjuntivitis¹**
- **Práctico** *una sola toma al día¹*
- **Seguro** *sin efecto sedante¹*
- **Cómodo** *no necesita agua ni masticarse¹*
- **Rápido** *se disuelve en segundos¹*



Y AHORA NUEVA PRESENTACIÓN PARA
Niños A PARTIR DE LOS
DOS AÑOS DE EDAD.



Para Niños
SABOR MORA AZUL 5mg

REFERENCIAS:

1. Información para prescribir SENSIBIT[®] Loratadina Tabletas Orodispersables Reg. Núm. 218M2011 SSA VI
2. IMS MAT Mayo 2016 NO. DE AVISO: 73300202C2532

 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



Rabdomiólisis por hipocalemia: manifestación atípica del síndrome de Conn

Martínez-Ruiz EE¹, Paz-Manifacio S¹, Sánchez-Díaz JS², González-De la Cruz E³

Resumen

La rabdomiólisis es una afección con espectro de manifestación amplio que puede cursar desde una enfermedad leve asintomática hasta complicaciones mortales por desequilibrio hidroelectrolítico, arritmias o lesión renal aguda. Se comunica el caso de una paciente de 35 años de edad, hipertensa, que ingresó por debilidad muscular posterior a un cuadro gastrointestinal. Tenía hipocalemia severa, elevación de creatinina, función renal conservada, hipocalcemia y alcalosis metabólica. Su evaluación integral culminó en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario secundario a un adenoma productor de aldosterona que fue removido de manera quirúrgica sin complicaciones. La manifestación del síndrome de Conn con rabdomiólisis por hipocalemia es excepcional porque la mayoría de los casos se diagnostican con normocalemia o hipocalemia leve a partir del protocolo de hipertensión secundaria. Es necesario un alto nivel de sospecha y evaluación integral para llegar al diagnóstico certero.

PALABRAS CLAVE: rabdomiólisis, hipocalemia, hipocalcemia, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Conn, adenoma productor de aldosterona.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):826-834.

Rhabdomyolysis due to hypokalemia: an atypical manifestation of Conn's syndrome

Martínez-Ruiz EE¹, Paz-Manifacio S¹, Sánchez-Díaz JS², González-De la Cruz E³

Abstract

Rhabdomyolysis is a condition with a broad spectrum of presentation that can range from mild asymptomatic disease to fatal complications due to electrolyte imbalance, arrhythmias and/or acute renal injury. We report the case of a 35-year-old woman, hypertensive, who was admitted for muscle weakness following a gastrointestinal condition. Biochemically with severe hypokalemia, elevated creatinekinase, conserved renal function, hypocalcemia and metabolic alkalosis.

¹ Médico residente del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva adultos.

³ Médico adscrito al servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz.

Recibido: 24 de abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Ruiz EE, Paz-Manifacio S, Sánchez-Díaz JS, González-De la Cruz E. Rabdomiólisis por hipocalemia: manifestación atípica del síndrome de Conn. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):826-834.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1417>



Their comprehensive evaluation culminated in the diagnosis of primary hyperaldosteronism secondary to an aldosterone-producing adenoma which was surgically removed without complications. The presentation of Conn's syndrome with hypokalemia rhabdomyolysis is exceptional since most cases are diagnosed with normokalemia or mild hypokalemia from the secondary hypertension protocol. A high level of suspicion and integral evaluation are necessary to arrive at the correct diagnosis.

KEYWORDS: rhabdomyolysis; hypokalemia; hypocalcemia; primary hyperaldosteronism; Conn's syndrome; aldosterone-producing adenoma

¹ Médico residente del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva adultos.

³ Médico adscrito al servicio de Endocrinología.

Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz.

Correspondence

Dr. Salvador Sánchez Díaz

drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

ANTECEDENTES

La rabdomiólisis es un síndrome clínico de lesión muscular asociado con mioglobinuria, anomalías electrolíticas y muy frecuentemente lesión renal aguda.¹ La interrupción del músculo esquelético dañado conlleva la liberación directa de los componentes musculares intracelulares que incluyen mioglobina, creatincinasa, aldolasa, deshidrogenasa de lactato y electrólitos hacia el torrente sanguíneo.² Puede cursar asintomática, no obstante, cuando la necrosis muscular es extensa, se manifiesta como debilidad muscular, mialgias, edema y muy frecuentemente pigmenturia sin hematuria.³ En términos bioquímicos se define cuando el valor de creatincinasa está entre 500 y 1000 UI/L o cuando la concentración es 5 a 10 veces mayor del límite superior.¹

La hipocalcemia es una rara pero bien establecida causa de rabdomiólisis. La rabdomiólisis franca suele ocurrir sólo cuando los valores de potasio sérico están por debajo de 2 mmol/L.^{4,5} Si bien el hiperaldosteronismo primario puede provocar hipocalcemia, sólo una minoría de los pacientes (9-37%) tiene esta alteración electrolítica.^{6,7} El síndrome de Conn o hiperaldosteronismo primario puede ser secundario a un adenoma

suprarrenal productor de aldosterona o a hiperplasia suprarrenal macro o micronodular.⁶ La primera de estas manifestaciones es la principal causa de hipertensión arterial secundaria.

La importancia de estas afecciones radica en su alta morbilidad y mortalidad secundarias a elevaciones excesivas de creatincinasa, presión arterial, desequilibrios electrolíticos, lesión renal aguda y coagulación intravascular diseminada, que pueden pasar inadvertidas hasta ser difíciles de tratar si no se detectan oportunamente por un alto índice de sospecha. A continuación se comunica un caso para ejemplificar la interrelación de las mismas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años de edad, originaria de San Andrés Tuxtla, Veracruz, que padecía hipertensión arterial de un año de diagnóstico en tratamiento con losartán 50 mg cada 12 horas y amlodipino 10 mg cada 24 horas; resto de antecedentes negados. Inició su padecimiento actual con diarrea de características no inflamatorias, náusea, vómito de contenido gastro-alimentario con intolerancia a la vía oral por lo que requirió hospitalización con alivio espontáneo del cuadro. Tras su

egreso la paciente padeció parestesias y debilidad progresiva ascendente de inicio en los miembros pélvicos con incapacidad para la deambulaci3n, por lo que acudi3 a la unidad m3dico-familiar de donde fue enviada a este hospital.

A su llegada al servicio de urgencias se recibió con las siguientes características:

Exploraci3n f3sica: presi3n arterial 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca 81 lpm, frecuencia respiratoria 21 rpm, temperatura 37°C; funciones mentales conservadas, 3rea pulmonar con ruidos respiratorios normales, ruidos cardiacos r3tmicos sin soplos, cl3nicamente con datos de deshidrataci3n, fuerza muscular 1/4 en los miembros pélvicos y 2/4 en las extremidades tor3cicas, a nivel abdominal con peristalsis disminuida, reflejos osteotendinosos rotulianos con arreflexia.

Estudios de laboratorio: citometr3a hem3tica con leucocitosis a expensas de neutrofilia, electr3litos s3ricos y qu3mica sangu3nea con potasio de 1.4 mEq/L, sodio 162 mEq/L, cloro 118 mEq/L, magnesio 1.8 mEq/L, calcio 6.5 mEq/L, creatinina 1 mg/dL, enzimas musculares CPK 3694 UI/L, LDH: 1095, ALT: 191, AST: 340; gasometr3a arterial con pH 7.48, paCO₂ 55 mmHg, HCO₃ 41 mEq/L, SaO₂: 98% (**Figura 1**).

Estudios de gabinete: electrocardiograma de 12 derivaciones sin arritmia, sin crecimiento de cavidades o isquemia aguda.

Recibi3 tratamiento con soluciones parenterales al medio molar y reposici3n en agudo con cloruro de potasio. Los controles electrol3ticos de seguimiento evidenciaron, adem3s, hipocalcemia e hipomagnesemia, as3 como persistencia de hipocalcemia y cifras de creatinina de incluso 12,000 UI/L, requiriendo vigilancia constante de electr3litos y su correcci3n en varias ocasiones y fluidoterapia para prevenir lesi3n renal. Durante su estancia la paciente mostr3 cifras tensionales

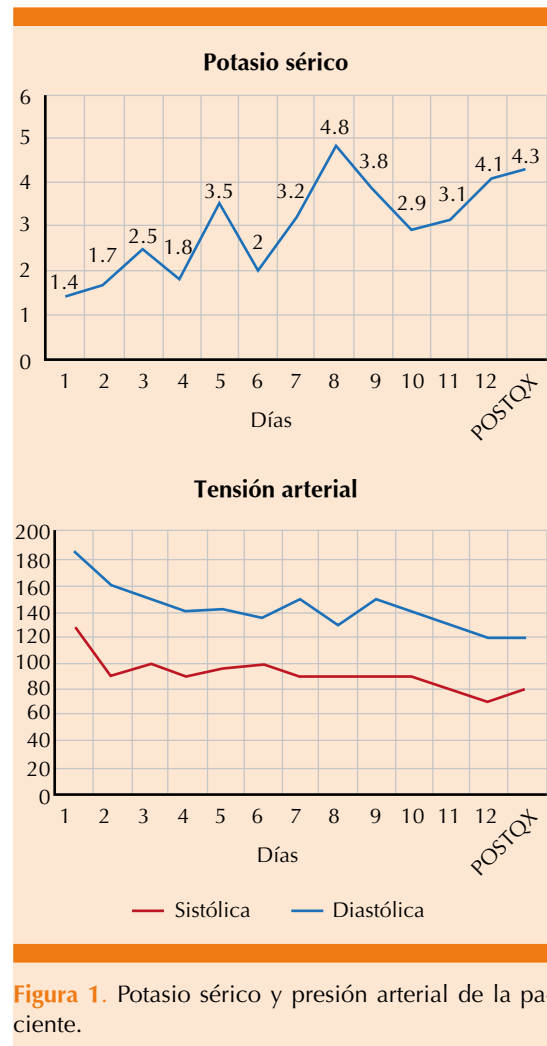


Figura 1. Potasio s3rico y presi3n arterial de la paciente.

elevadas a pesar de tratamiento con losart3n y amlodipino a dosis 3ptimas, por lo que fue necesario el ajuste antihipertensivo iniciando prazosina y metoprolol, con evoluci3n hacia la mejor3a, recuperaci3n progresiva de la fuerza muscular y control de cifras tensionales.

Se inici3 protocolo de estudio realizando electr3litos urinarios con potasio de 270 mEq (26-123 mEq) y gradiente transtubular de potasio mayor a 7, lo que indic3 que la hipocalcemia era por p3rdida urinaria. La hipocalcemia, hipertensi3n y alcalosis metab3lica motivaron la



sospecha de trastorno por exceso de actividad mineralocorticoide, por lo que se inició escrutinio con el índice PAC/PRA, que determinó supresión de renina con un valor < 0.81 pg/mL y la concentración plasmática de aldosterona de 26.7 pg/mL (valor de corte de 20 pg/mL), lo que sugirió aldosteronismo primario. Finalmente se confirmó ese diagnóstico con la ausencia de supresión de aldosterona posterior a la infusión de solución salina en normocalcemia. Se realizó tomografía abdominal para clasificar el subtipo, se encontró lesión nodular en la glándula suprarrenal izquierda que medía 17 x 22 x 14 mm, tratada mediante adrenalectomía izquierda laparoscópica con reporte de patología de adenoma suprarrenal de 1.5 x 1.8 cm.

DISCUSIÓN

Mecanismos fisiopatológicos

Las causas de la rabdomiólisis pueden englobarse en cuatro mecanismos principales (**Cuadro 1**). La hipocalcemia como tal se encuentra en el rubro de causas químicas y, aunque no está bien definido el mecanismo fisiopatológico, existen algunas teorías de cómo puede provocarla. El

potasio es un regulador de la perfusión muscular mediante su acción en las arterias que perfunden el mismo. El potasio es mayormente intracelular, por lo que su concentración sérica no es un marcador preciso de las concentraciones totales de potasio en el cuerpo y cuando éste disminuye, significa que ya ha ocurrido una pérdida severa de potasio intracelular.⁸ Se ha postulado que la liberación de potasio de las células musculares contráctiles hacia el líquido intersticial actúa directamente dilatando las arteriolas adyacentes, lo que aumenta el flujo sanguíneo muscular.⁹ Bajo esta premisa, la hipocalcemia severa conlleva a una lesión muscular o necrosis franca como consecuencia de isquemia relativa (**Figura 2**).^{5,8,9} Aunado a la hipoperfusión, la alteración en la síntesis muscular de glucógeno inducida por la hipocalcemia también puede contribuir a la disfunción muscular.⁹ Ambos procesos finalmente culminan en la reducción de las reservas de energía, lo que inicia la necrosis muscular.

Diagnóstico: abordaje y diferencial

La hipocalcemia es una de las alteraciones electro-líticas más comunes en la práctica clínica, aunque más prevalente que la hipercalcemia, la mayoría de

Cuadro 1. Causas de rabdomiólisis

Hipóxica	Física	Química	Biológica
Externas <ul style="list-style-type: none"> • Dióxido de carbono • Cianuro Internas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome compartamental • Compresión vascular • Inmovilización • Anemia de células falciformes • Trombosis • Vasculitis 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Aplastamiento • Traumatismo • Quemaduras • Electrocuación • Hipotermia • Golpe de calor Internas <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio • Convulsiones • Estado asmático • Agitación severa • Síndrome neuroléptico maligno • Hipertermia maligna 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Fármacos • Drogas ilícitas Internas <ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia • Hipofosfatemia • Hipocalcemia • Hipo-hipernatremia 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Miositis infecciosa • Envenenamientos Internas <ul style="list-style-type: none"> • Polimiositis, dermatomiositis • Insuficiencia adrenal • Hipotiroidismo • Hiperaldosteronismo • Cetoacidosis diabética • Estado hiperosmolar hiperglucémico

Tomado de la referencia 1.

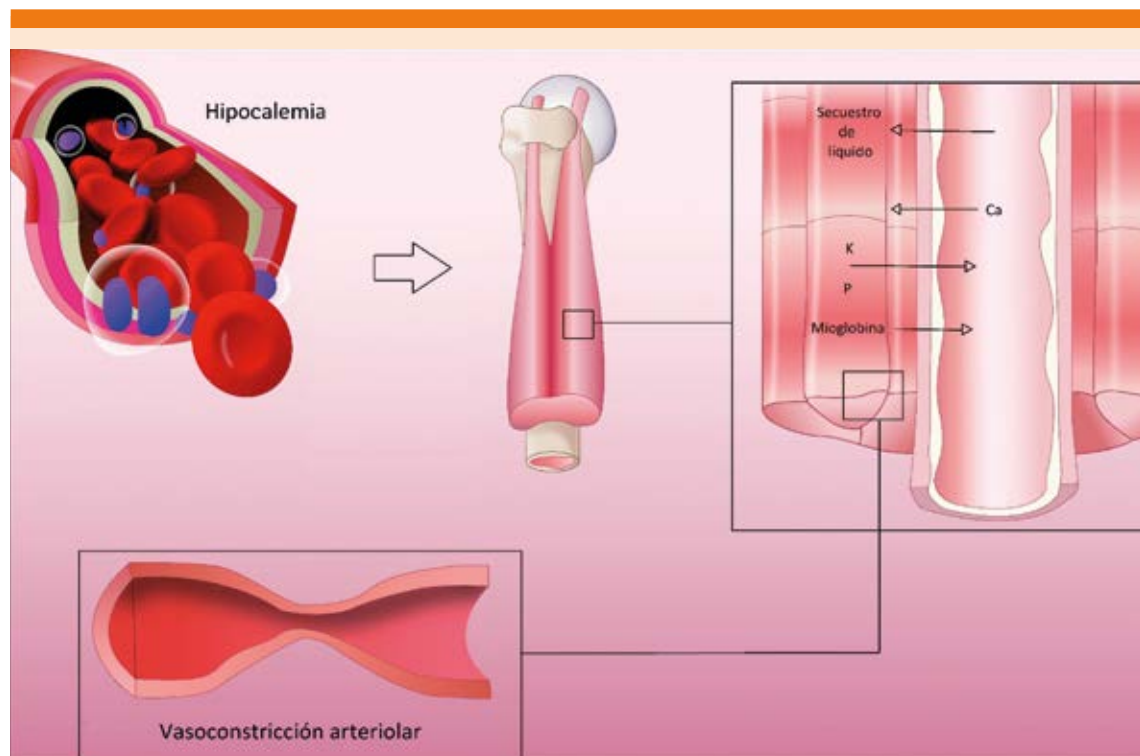


Figura 2. Representación visual de la rabdomiólisis inducida por hipocalcemia secundaria a isquemia por vasoconstricción arteriolar.

los casos son leves. El límite inferior ampliamente citado de una concentración normal de potasio sérico es de 3.5 mmol/L. Una concentración de potasio de 2.5-3 mmol/L se considera hipocalcemia moderada y una concentración menor de 2.5 mmol/L se considera hipocalcemia severa. Alrededor de 3% de los pacientes hospitalizados tienen hipocalcemia al ingreso, pero más de 20% la padecen durante su estancia hospitalaria comúnmente por razones iatrogénicas relacionadas con fármacos prescritos o con infección. El 20% de estos pacientes tienen hipocalcemia moderada a severa.¹⁰

Investigación de hipocalcemia

En casos de hipocalcemia deben diferenciarse las causas renales de las extrarrenales.¹¹ Es decisivo

que los clínicos reconozcan cualquier pérdida renal de potasio que pueda ser responsable de la hipocalcemia. Dos pruebas se usan comúnmente para evaluar las pérdidas incrementadas o inapropiadas de potasio vía renal a través de una muestra única de orina: la fracción de excreción de potasio (FE_K), cuyo valor esperado en hipocalcemia es $< 2\%$ y el gradiente transtubular de potasio (GTTK), que se calcula dividiendo la concentración de potasio urinario por osmolaridad sérica entre la concentración de potasio sérico por osmolaridad urinaria y cuya función es proporcionar un rango de excreción de K^+ (valor esperado en hipocalcemia < 2). En el caso de un GTTK < 2 deberán descartarse causas de redistribución, como la parálisis hipocalémica periódica. En caso de que el GTTK sea mayor de 7 puede inferirse que la pérdida de potasio es por vía renal.

Dado que el déficit de potasio usualmente se acompaña de pérdida de bicarbonato o cloro independientemente de la ruta de pérdida (gastrointestinal, sudor y renal), la acidosis o alcalosis metabólica es común. En contraste, las condiciones de intercambio intracelular habitualmente exhiben equilibrio ácido base relativamente normal. Una vez confirmada la hipocalcemia por pérdida renal deben considerarse dos posibilidades etiológicas: los trastornos con actividad mineralocorticoide incrementada que causan hipertensión y los trastornos sin actividad mineralocorticoide que suelen cursar con normotensión. En la **Figura 3** se muestra un esquema del algoritmo diagnóstico de hipocalcemia por pérdida renal.

Investigación del paciente con hipertensión e hipocalcemia

El hallazgo de hipertensión e hipocalcemia de manera concomitante sin diurético sugiere un estado de exceso de mineralocorticoides. Debido a que la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical se incrementa, el volumen extracelular está usualmente expandido y, por tanto, la presión arterial es alta. En este contexto, la medida de la actividad de renina plasmática, aldosterona y concentración de cortisol nos ayudan en el diagnóstico diferencial. La actividad plasmática de la renina y las concentraciones de aldosterona son altas en pacientes con tumores secretores de renina,

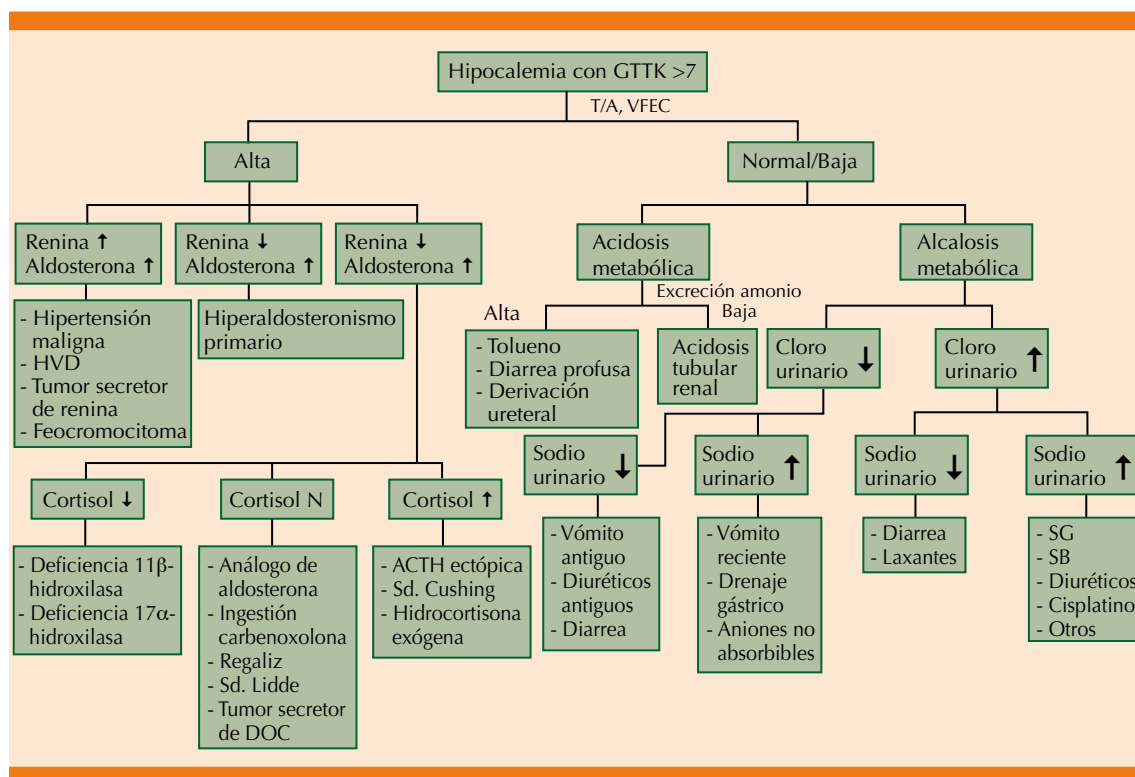


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de hipocalcemia con gradiente transtubular de potasio (GTTK) alto.

T/A: presión arterial; VFEC: volumen de fluido extracelular; N: normal; HVD: hipertrofia ventricular derecha; Sd: síndrome; ACTH: hormona adrenocorticotropa; DOC: 11-deoxicorticosterona; SG: síndrome de Gitelman; SB: síndrome de Bartter.

Tomada de la referencia 10.

estenosis vascular renal, hipertensión maligna y feocromocitoma. En contraste, la baja concentración plasmática de aldosterona y actividad de renina representan pseudohiperaldosteronismo. Con base en la concentración de cortisol plasmático pueden dividirse fácilmente tres subgrupos. Los pacientes con altas concentraciones plasmáticas de cortisol pueden tener adrenocorticotrópica ectópica, síndrome de Cushing o administración exógena de hidrocortisona. La concentración baja de cortisol en plasma sugiere el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita debido a deficiencias de 11β -hidroxilasa o 17α -hidroxilasa. Una concentración normal de cortisol puede encontrarse en el síndrome de Liddle, exceso aparente de mineralocorticoides e ingestión crónica de regaliz.

El hiperaldosteronismo primario puede ser causado por hiperplasia suprarrenal macro y micronodular, adenoma-carcinoma suprarrenal y aldosteronismo remediable con glucocorticoides. Las pruebas de escrutinio se basan en la relación de la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de renina plasmática (PAC/PRA) con lo que se ha podido identificar que hasta 5 a 13% de los pacientes con hipocalcemia e incluso 20% de los pacientes con hipertensión resistente tienen en realidad hiperaldosteronismo primario.^{12,13} Éste se caracteriza por una concentración baja de renina con concentración incrementada de aldosterona, lo que debe dar el valor de corte mayor a 20 ng/dL por hora.¹³ El PAC/PRA tiene la mayor sensibilidad y especificidad para detección, no obstante, tiene la limitación de que su valor es potencialmente modificable por variables como estado volumétrico, edad, postura, hora del día, potasio, ingesta de sodio, enfermedad renal y la administración de antihipertensivos.¹³ En este contexto, se deberá controlar la presión arterial, durante el escrutinio, sólo con los siguientes fármacos: verapamilo, hidralazina, prazosina, doxazosina

y terazosina.⁶ Una vez que se tiene el resultado positivo de la prueba, se deberá proceder a la confirmación del diagnóstico la supresión de aldosterona con carga de solución salina, cloruro de sodio oral o fludrocortisona.^{6,13} Estas pruebas confirmatorias pueden obviarse cuando el escenario clínico muestre hipocalcemia espontánea, renina plasmática baja y concentración de aldosterona por encima de 20 ng/dL.⁶ Una vez confirmada la enfermedad se procede a las pruebas de subtipo con tomografía y muestreo venoso para clasificar en enfermedad unilateral o bilateral, así como adenoma, hiperplasia o carcinoma. En pacientes jóvenes con marcado aldosteronismo, lesión unilateral y datos radiológicos de adenoma, no es necesario realizar un muestreo venoso suprarrenal.⁶ Para concluir, los pacientes con adenoma suprarrenal unilateral son aptos para recibir tratamiento quirúrgico y los que tienen enfermedad bilateral deberán ser tratados con antagonistas del receptor de aldosterona.

En la **Figura 4** se muestra el algoritmo diagnóstico-terapéutico del paciente con sospecha de hiperaldosteronismo primario.

DISCUSIÓN

En cuanto al hiperaldosteronismo primario, la mayoría de los casos se diagnostican a partir del abordaje de hipertensión secundaria. La morbilidad y mortalidad cardiovasculares son altas comparadas con personas de la misma edad y con cifras tensionales iguales.⁶ En esta paciente, debido a que su hipertensión no fue el motivo de ingreso, la sospecha diagnóstica inicial no incluía el síndrome de Conn. Es así cuando la aplicación del algoritmo diagnóstico de hipocalcemia trazó la ruta para llegar al diagnóstico certero.

A pesar de que la hipocalcemia es uno de los pilares del diagnóstico de hiperaldosteronismo,

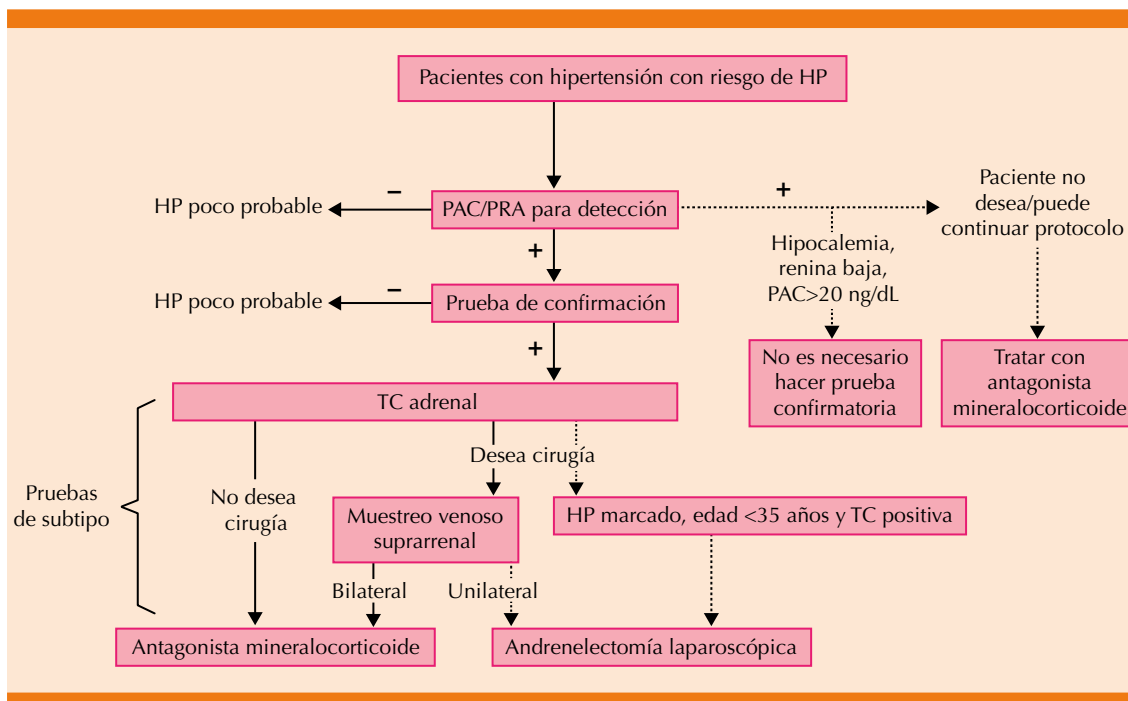


Figura 4. Algoritmo de detección, confirmación, pruebas de subtipo y tratamiento de aldosteronismo primario. HP: hiperaldosteronismo primario; TC: tomografía computada. Tomada de la referencia 6.

la mayor parte de las veces suele ser leve o estar ausente durante varios años después de manifestarse la hipertensión; factores como la administración de diuréticos, así como otras fuentes de pérdida de potasio como vómito y diarrea, suelen desencadenar o exacerbar la hipocalcemia.⁵ Esto puede explicar la manifestación aguda de hipocalcemia severa en nuestra paciente porque su cuadro muscular fue posterior a sus síntomas gastrointestinales.

Respecto de la rabdomiólisis, cuando la lesión no es extensa, suele ser asintomática; no obstante, esta paciente llegó a tener cifras de 12,000 UI/L, lo que implica un riesgo sumamente alto de lesión renal aguda, que suele ser más frecuente con valores de creatinina > 5,000 UI/L.^{1,2} Aunque el daño renal es característico de rabdomiólisis, no siempre ocurre debido a que existen medidas de prevención, como la administración de solu-

ciones intravenosas. De manera anecdótica, esta condición se ha caracterizado por la tríada de mialgias, debilidad y mioglobinuria, cuya aparición es muy variable y se relaciona directamente con la extensión del daño muscular.

REFERENCIAS

1. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144(3):1058-1065.
2. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Ochsner J* 2015;15:58-69.
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
4. Wen Z, Chuanwei Z, Chunyu Z, Hui H, Weimin L. Rhabdomyolysis presenting with severe hypokalemia in hypertensive patients: a case series. *BMC Res Notes* 2013;6:155.
5. Lee JH, Kim E, Chon S. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis by primary aldosteronism coexistent with sporadic inclusion body myositis. *Ann Rehabil Med* 2015;39(5):826-832.

6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et. al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-1916.
7. Yao B, Qin Z, Tan Y, He Y, Yan J, Liang Q, et. al. Rhabdomyolysis in primary aldosteronism: a case report and review of literature. *AACE Clinical Case Rep* 2015;1:21-27.
8. Fainardi V, Cabassi A, Carano N, Rocco R, Fiaccadori E, Regolisti G, et. al. Severe hypokalemia and hypophosphatemia presenting with carpopedal spasm associated with rhabdomyolysis. *Acta Biomed* 2014;85(2): 167-170.
9. Kamath SD, Jain N, Rao BS. Triple electrolyte disorder (hypokalemia, hypophosphatemia and hypomagnesemia) a rare cause of rhabdomyolysis! *SSRG-IJMS* 2016;3(10):9-13.
10. Lin SH, Yang SS, Chau T. A practical approach to genetic hypokalemia. *Electrolyte Blood Press* 2010;8:38-50.
11. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:75-84.
12. Ferreire A, Bernal J, Hernández I, Molina M. Debilidad muscular en un paciente con hipertensión arterial sistémica. *Revista de endocrinología y nutrición* 2010;18(4):194-196.
13. Galati SJ. Primary aldosteronism, challenges in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:355-369.

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.

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**



Micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium abscessus*

León-Landa CA¹, Aguillón-García EA²

Resumen

Las infecciones pulmonares debidas a micobacterias no tuberculosas son cada vez más reconocidas en todo el mundo. La enfermedad pulmonar crónica es el principal factor de riesgo. En la práctica las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas a menudo se pasan por alto y se demora el diagnóstico definitivo. *Mycobacterium abscessus* es el agente etiológico más frecuente de las enfermedades pulmonares causadas por micobacterias de crecimiento rápido. El diagnóstico se basa en los criterios clínicos, microbiológicos y de la tomografía de tórax. Se reporta un caso de enfermedad pulmonar por *M. abscessus* en una paciente inmunocompetente con respuesta parcial al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: micobacteriosis pulmonar, *Mycobacterium abscessus*, micobacterias no tuberculosas.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):835-840.

Pulmonary micobacteriosis by *Mycobacterium abscessus*.

León-Landa CA¹, Aguillón-García EA²

Abstract

Pulmonary infections due to nontuberculous mycobacteria (NTM) are increasingly recognized worldwide. Chronic respiratory disease is definitely representing a strong risk factor. In the routine practice lung infections by NTM are often overlooked, resulting in delayed diagnosis. *Mycobacterium abscessus* is the most common etiological agent of lung disease caused by rapidly growing mycobacteria. Diagnosis relies on microbiology and chest CT scanning, and criteria to aid diagnosis are available. We report a case of *M. abscessus* lung disease in an immunocompetent patient with partial response to treatment.

KEYWORDS: pulmonary mycobacterium infections; *Mycobacterium abscessus*; nontuberculous mycobacteria

¹ Medicina interna.

² Departamento de infectología.

Hospital General Regional núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Madero, Tamaulipas.

Recibido: 28 de abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Eliseo Alejandro Aguillón García
infectologia@prodigymovil.com

Este artículo debe citarse como

León-Landa CA, Aguillón-García EA. Micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium abscessus*. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):835-840.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1420>

ANTECEDENTES

En términos de salud pública *Mycobacterium tuberculosis* es la micobacteria más importante en todo el mundo; sin embargo, otras especies han incrementado su frecuencia y patogenia en el ser humano debido a su amplia distribución y a las nuevas técnicas de identificación. Éstas se han referido en la bibliografía como micobacterias atípicas o no tuberculosas, en las que el modo de trasmisión en algunos casos no está bien definido, pero la exposición ambiental es el mayor factor de riesgo de adquirir la infección. La trasmisión entre humanos no está bien definida y se acepta que no ocurre o es muy raro que ocurra, esto al menos en pacientes inmunocompetentes.^{1,2} Por ello, ante la sospecha clínica de tuberculosis o micobacteriosis, se recomienda se realicen de manera simultánea cultivos en medios sólidos y líquidos para su aislamiento y posterior tipificación.³

Los organismos del género *Mycobacterium* spp por su velocidad de crecimiento se clasifican como organismos de crecimiento rápido los que forman colonias en menos de una semana en medio sólido y de crecimiento lento los que forman las colonias en más de una semana. Del grupo de crecimiento rápido *M. abscessus* es agente patógeno importante en humanos, lo describieron Moore y Frerichs en 1953; sin embargo, en 1992, cuando fue separada del grupo de *Mycobacterium chelonae*, *M. abscessus* se identificó como un importante patógeno responsable de un amplio espectro de infecciones de tejidos blandos, infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos, como contraindicación al trasplante pulmonar, y como causa importante de enfermedades broncopulmonares en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, representando entre 65 y 80% de enfermedad pulmonar causada por micobacterias de crecimiento rápido.⁴⁻⁶

Hace poco se subclasificó en dos especies con base en su secuencia rpoB: *M. abscessus sensu stricto* y *M. bolletii*, constituyendo el grupo de *M. abscessus*.⁷

Las micobacterias no tuberculosas están distribuidas en el ambiente, se han propuesto como fuente de contaminación del agua, como en el estudio de Castillo-Rodal y colaboradores que, además, demostraron que las micobacterias no tuberculosas son resistentes a la cloración y al ozono, aunque la relación entre el aislamiento y el riesgo de infección en humanos no se ha investigado y pudiera tener un papel más importante en pacientes inmunodeprimidos.⁸

Algunos factores predisponentes de enfermedad pulmonar por esta micobacteria son el sexo femenino, que se reportó incluso en 83% en una serie de casos, edad media de 60 años, enfermedad pulmonar preexistente, principalmente fibrosis quística, y no se ha relacionado con el hábito tabáquico.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, negó antecedentes alérgicos, quirúrgicos y enfermedades crónico-degenerativas, exposición a humo de biomasa por 30 años durante aproximadamente 4 horas diarias, con índice de biomasa 120 horas/año, exposición a casos de tuberculosis negativa, tabaquismo negado.

Inició en junio de 2008 con tos productiva, esputo blanquecino, acompañado de hemoptoicos escasos, en accesos, no disneizante ni emetizante, sin fiebre, sin pérdida de peso, se diagnosticó de manera inicial como bronquitis aguda, por lo que se administró tratamiento antibiótico con betalactámicos, sin remisión de los síntomas; al considerar la exposición a humo de biomasa se diagnosticó clínicamente

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se inició tratamiento con agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada con esteroide inhalado, salmeterol 50 µg/fluticasona 100 µg, dos inhalaciones cada 12 horas y anticolinérgicos de acción prolongada, tiotropio cápsulas de 18 µg, una inhalación al día. Se mantuvo en control durante tres años, sin ningún episodio de exacerbación que requiriera hospitalización pero con persistencia de síndrome tusígeno crónico, reinició con hemoptoicos en 2011, que eran esporádicos con exacerbación relacionada con cambios de clima, por lo que se solicitaron baciloscopias en esputo seriadas que resultaron positivas ++/+++ y radiografía de tórax (**Figura 1**); se estableció diagnóstico de tuberculosis pulmonar, se inició tratamiento de seis meses con Dotbal® (rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/etambutol 300 mg) en fase intensiva y de sostén. Por persistencia de tos, pérdida de peso y baciloscopias positivas +++ en 2012 se dio tratamiento durante dos años, considerando recaída de tuberculosis pulmonar, con baciloscopias positivas + y ++, en algunas ocasiones negativas, con reajustes intermitentes



Figura 1. Radiografía de tórax con radioopacidades retículo-nodulares bilaterales de predominio derecho en la región perihiliar e hilar.

del esquema antituberculoso, se valoró por los servicios de Neumología e Infectología, se solicitó tomografía torácica (**Figura 2**) y cultivo de expectoración, como lo marcan los lineamientos nacionales, gestionado por el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Tamaulipas y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), con desarrollo de *Mycobacterium abscessus* en dos muestras separadas y que, aunado al cuadro clínico, se estableció el diagnóstico de micobacteriosis pulmonar secundaria a *Mycobacterium abscessus*, por lo que se decidió inicio de tratamiento en noviembre de 2014 con amikacina 500 mg intramuscular c/24 horas durante dos meses más claritromicina 500 mg c/12 horas de manera indefinida, por no ser apta para resección de la lesión por afección bilateral no se envió a valoración de cirugía cardiotorácica.

En la actualidad la paciente continúa con tos productiva escasa, con esputo blanquecino a amarillento, que se exagera con cambios de clima; niega fiebre y pérdida de peso. Baciloscopias negativas, la radiografía de tórax muestra leve mejoría radiológica (**Figura 3**), la tomografía de control realizada en febrero de 2016 no mostró cambios significativos; por la evolución clínica y radiológica a pesar de tratamiento antibiótico continúa con claritromicina 500 mg cada 12 horas y está pendiente el reporte de nuevo cultivo de esputo para micobacterias.

Resultados de los exámenes de laboratorio:

09/07/2011: BAAR en esputo tres muestras ++/+++/+.

24/01/2012: BAAR tres muestras de esputo negativo.

28/03/2012: BAAR en esputo tres muestras ++/+/++.

26/12/13: glucosa 86 mg/dL, ácido úrico 5.2 mg/dL, proteínas totales 1.4 g/dL, albúmina 4 g/dL, TGP 15.9 UI/dL, TGO 27.3 UI/dL, leucocitos

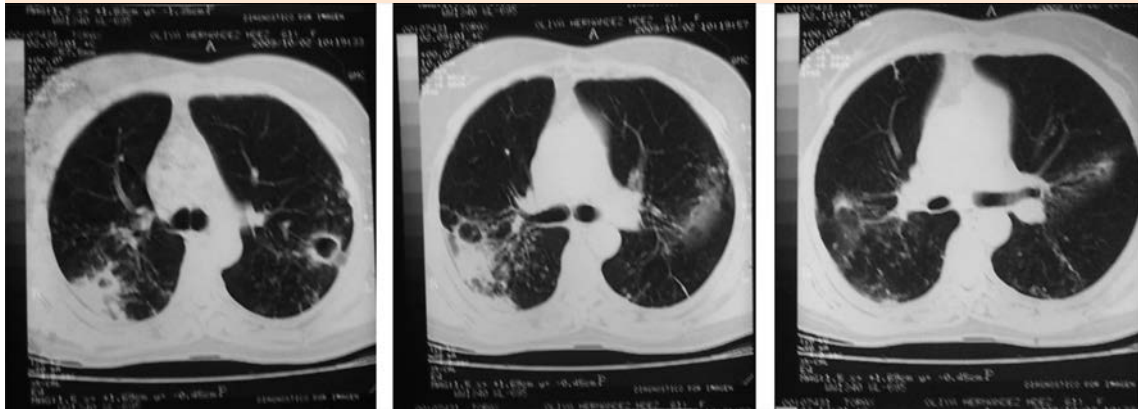


Figura 2. Tomografía simple de tórax en la ventana pulmonar donde se observa patrón nodular bilateral, de predominio derecho, fibrosis, bronquiectasias y cavitación.



Figura 3. Radiografía de tórax, se observa disminución de radioopacidades hiliares y perihiliares, la paciente aún recibe tratamiento con claritromicina a dosis de 500 mg cada 12 horas.

8300/ μ L, hemoglobina 12 g/dL, hematócrito 40%, plaquetas 329,000.

30/07/13: BAAR en esputo tres muestras ++/+/+.

05/09/13: BAAR tres muestras de esputo negativo.

20/07/14: BAAR tres muestras de esputo ++/++/++.

27/12/14: BAAR tres muestras de esputo negativo.

DISCUSIÓN

Las características clínicas de la infección pulmonar son variables e inespecíficas, la mayoría de los pacientes cursa con tos crónica con expectoración, fatiga, malestar generalizado, fiebre sin un patrón típico, hemoptisis, dolor torácico y pérdida de peso.^{1,9,10}

Los criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas propuestos por la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) primero necesitan sospecha diagnóstica e incluyen: 1) síntomas pulmonares, 2) opacidades nodulares o cavitaciones en radiografía o en tomografía de tórax de alta resolución, bronquiectasias multifocales y pequeños nódulos múltiples y la exclusión de alternativas diagnósticas y 3) más de dos cultivos de esputo, un cultivo de lavado bron-



queo-alveolar o un cultivo de biopsia pulmonar positivo.¹⁰ Sin embargo, en nuestro medio representa un reto debido a la limitación de recursos, principalmente cultivos, en algunos centros de nuestro país con suficientes recursos y en los que se cuenta con medicina genómica se ha realizado secuenciación completa de los casos de presunta infección por *M. tuberculosis*, como lo podemos observar en el estudio de Thompson-Bonilla y colaboradores, cuyos resultados se reportaron 72 horas después de la recepción de la muestra, realizándose con dos técnicas de biología molecular PCR en tiempo real y PCR de punto final, del total de pacientes, se identificaron dos con desarrollo de *M. abscessus*.¹¹

Como se demostró en otros trabajos, el resultado de baciloscopias positivas a tinción de Ziehl-Neelsen no siempre representa infección por *Mycobacterium tuberculosis* porque en algunas ocasiones pudiera tratarse de micobacterias no tuberculosas o, incluso, de otros gérmenes, como *Nocardia* spp, por lo que la recomendación en lugares con recursos limitados sería que ante la falla al tratamiento primario se realice aislamiento por cultivo.¹²

La duración y el tratamiento de la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* no se han establecido debido a que es resistente a muchos antibióticos, por lo que resulta difícil de tratar.^{4,5,9,10,13-15}

La resistencia intrínseca y adquirida de *M. abscessus* a los antibióticos comunes limita las opciones de tratamiento. La resistencia intrínseca se atribuye a las alteraciones en la permeabilidad de la barrera debido a la complejidad de multicapas de la envoltura celular, sistemas de exportación de medicamentos, baja afinidad a antibióticos y actividad enzimática citoplasmática que los neutraliza. En la actualidad la resistencia adquirida sólo se ha observado a aminoglucósidos y macrólidos, y es

conferida por mutaciones que afectan los genes que codifican rrs y rrl, respectivamente.^{6,10}

In vitro es generalmente susceptible a cefoxitina, amikacina, imipenem y macrólidos, como claritromicina y azitromicina. El éxito del tratamiento depende en gran medida de si la infección está limitada (focalizada), en ese caso la mejor opción de tratamiento es la resección quirúrgica combinada con tratamiento antibiótico múltiple. No se ha encontrado diferencia en el éxito del tratamiento entre los grupos que reciben uno o dos fármacos parenterales; sin embargo, con frecuencia padecen efectos secundarios y tienen la necesidad de prolongar la hospitalización.^{10,14,16,17}

La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan con nivel de evidencia CIII el tratamiento poliantimicrobiano con un macrólido oral (azitromicina/claritromicina) y uno o más agentes parenterales; sugieren amikacina (10-15 mg/kg/día), cefoxitina (12 g/día en dosis divididas) o imipenem (500 mg-2 g/día) por varios meses para el control de síntomas y de la progresión de la enfermedad.¹⁰

La monoterapia con macrólido frecuentemente muestra resistencia; sin embargo, se han sugerido periodos cortos con o sin otro agente parenteral para la supresión de síntomas, se reporta ligeramente superior azitromicina vs claritromicina.^{5,9,10,16}

En algunas series la tasa de respuesta en cuanto a los síntomas se ha reportado en 83% y de 74% en cuanto a curación evaluada por tomografía, por lo que el tratamiento se considera moderadamente efectivo. La conversión y mantenimiento de la negatividad en el cultivo de esputo en más de 12 meses se ha registrado en 58% con cifras inferiores (12%) cuando existía resistencia a la claritromicina, por lo que estos pacientes deber evaluarse con frecuencia.³

REFERENCIAS

1. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008;133(1):243-51.
2. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014;6(3):210-20.
3. Barriga-Angulo G, López-Álvarez L, Ramírez-Cruz F, Monzalvo-Hernández ME, Villagrán-Gama JA, Rodríguez-Arreguín E y col. Experiencia de un laboratorio de tercer nivel de atención en el diagnóstico de infecciones por micobacterias. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014;61(3):156-162.
4. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(9):896-902.
5. Beltrame A, Cattani G, Screm MC, Brillo F, et al. Successful antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease in an immunocompetent individual. *J Infect Dis Ther* 2013;1:103. doi:10.4172/2332-0877.1000103
6. Nessar R, Cambau E, Reytrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(4):810-8.
7. Leao SC, Tortoli E, Euzeby JP, Garcia MJ. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011;61: 2311-3.
8. Castillo-Rodal AI, Mazari-Hiriart M, Lloret-Sánchez LT, Sachman-Ruiz B, et al. Potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria found in aquatic systems. Analysis from a reclaimed water and water distribution system in Mexico City. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;(31):683-694.
9. Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):565-71.
10. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
11. Thompson-Bonilla MC, Calderón-Rosete G, Moreno-Sandoval HN, Merino-García JL, Lara-Lozano M, Piña-Leyva C. Epidemiología molecular de infecciones por micobacterias en pacientes del Hospital Regional 1° de Octubre. *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:80-87.
12. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. No siempre una baciloscopia positiva indica tuberculosis. Otra razón para solicitar cultivos rutinariamente. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 2005;18(4):286-289.
13. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas. México: Secretaría de Salud; 2014.
14. Choi GE, Shin SJ, Won CJ, Ki-Nam Min, Taegwon Oh, Mi-Young Hahn, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:917-25.
15. Lyu J, Kim BJ, Kim BJ, Song J, Choi CM, Oh YM, et al. A shorter treatment duration may be sufficient for patients with *Mycobacterium massiliense* lung disease than with *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Respir Med* 2014;108(11):1706-12.
16. Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, et al. Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. *Respir Med* 2011;105(5):781-7.
17. Colombo RE, Olivier KN. Diagnosis and treatment of infections caused by rapidly growing mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:577-88.

zinolox 4G[®]

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación
de **amplio** espectro¹

- X Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común²
- X Efecto bactericida, elevados niveles tisulares³
- X Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días^{4,5}



Cómoda
Posología



NUEVA PRESENTACIÓN
5 tabletas



1- McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacino retains antimicrobial activity in the presence of gyrA mutations." Antimicrob Agents Chemother 58(5): 2902-2915. 2- Tolan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. 3- Krasemann, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S51-63. 4- Anzueto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." Clin Infect Dis 42(1): 73-81. 5- Anzueto, A. and M. Miravides (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic." Tolan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. No. Reg. 078M2014. No. de Ingreso SSA: 163300202C3075





Manuel Ramiro H

Horacio Jinich, Alberto Lifshitz, Alberto García-Mangas, Manuel Ramiro H

Síntomas y signos cardinales de las enfermedades

Manual Moderno. México 2017

El Dr. Jinich menciona como antecedentes de su libro a *Propedéutica Fundamental* de Manuel Ortega Cardona, que dejó de publicarse en 2002, así como a *Fundamentos del Diagnóstico* de Luis Martín Abreu, que sigue publicándose por Méndez Editores. Entre los libros extranjeros comenta a *Surós* que no se publica desde 2002 y al *Manual de diagnóstico etiológico* de Gregorio Marañón que no se publica más, aunque su alumno Balcells lo mantuvo vivo hasta 2002.

La intención mostrada en el prefacio de la primera edición era crear un libro, insiste en que no intentaba sólo un libro más, que permitiera el acceso del alumno al trato con el enfermo, la interpretación de sus molestias y los hallazgos de la exploración física.

El Dr. José Laguna, que era un gran clínico a pesar de ser bioquímico, percibió la importancia del libro de Jinich, su descripción en el prólogo de la primera edición hace notar las grandes bondades del libro para ayudar a los alumnos en los inicios de su acercamiento con los enfermos. La importancia que se destaca al tratar con la importancia justa al interrogatorio de los síntomas del paciente, el respetuoso método para recogerlos y la cuidadosa sistematización para su análisis; junto la exploración física metódica y profundamente analizada permiten llegar al diagnóstico de los problemas del paciente para, sobre todo, tratar de ayudarlo.

No es fácil llegar a la séptima edición de un libro y menos en Medicina. La vorágine el conocimiento hace que pronto aparentemente pierda vigencia. Por más de 30 años este libro de Jinich sigue publicándose porque las pasadas seis ediciones se vendieron y seguramente lo hicieron porque el libro ha resultado útil para ayudar a conducir a los alumnos en esa primera fase de la enseñanza de la clínica, la propedéutica, en donde se aprende el arte de acercarse al enfermo y la ciencia de hacer diagnósticos sólidamente basados en la fisiopatología, pero siempre con la intención principal de servir al enfermo respetuosa, cariñosa e interesadamente. Después, a lo largo de su carrera, el médico perfecciona el método o los métodos hasta convertirse en un experto, pero probablemente las posibilidades de éxito en ese camino estén marcadas por los fundamentos creados en esos primeros acercamientos al aprendizaje del oficio de ser médico. El médico o para ser médico surge de esos inicios. El *Jinich* fue creado con una visión de facilitar esos aprendizajes y al parecer lo ha conseguido.

Cuando en 2013, Alberto Lifshitz nos propuso a García Mangas y a mí trabajar en el *Jinich* tuve dos sensaciones: una de grata sorpresa y otra de temor, durante varias semanas esto último predominó, a tal grado que fui posponiendo la tarea hasta que no hubo más remedio que enfrentar el reto. Actualizar un libro como el del Dr. Horacio Jinich, que además ha tenido un éxito tan notable, no es fácil. Traté de adentrarme en el sentido del libro, sus intenciones y su organización; una vez que creí haberlo entendido me di a la tarea de realizar la encomienda. A pesar de que ya había participado en algunos libros e, incluso, conducido otros, los resultados de la

sexta edición de *Síntomas y signos cardinales de las enfermedades* me hicieron permanecer inquieto un tiempo, cuando Don Horacio se mostró satisfecho con los resultados y luego la aceptación por parte de los lectores me hicieron sentir orgulloso.

Para esta séptima edición el temor escénico fue algo menor, aunque el respeto ante la gran obra se mantiene firme y nos atrevimos o me atreví con mayor decisión a tocar el libro, actualizando

aspectos fisiopatológicos, terapéuticos, epidemiológicos, tratando de mantener la esencia de la obra, su utilidad para ayudar en sus inicios al futuro médico en el oficio de ver enfermos.

Desgraciadamente hubo una nota muy triste, entre la aparición de la obra y su presentación, sólo unas semanas, Alberto García Mangas falleció, un recuerdo cariñoso de todos nosotros, reconociendo su enorme participación en esta tarea.

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.** Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". 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

Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

ITALDERMOL® G

Triticum vulgare y Gentamicina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de *Triticum vulgare* 15 g

Sulfato de Gentamicina equivalente a 100 mg
de Gentamicina

Excipiente, cbp 100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

PRECAUCIONES GENERALES El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES**

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Tópica. Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas.

PRESENTACIONES Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO**

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 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

1932 **85** 2017

LABORATORIO Italmex

LABORATORIO Italmex

LABORATORIO Italmex

LABORATORIO Italmex

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 endoneurial e hipoxia/isquemia endoneurial, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneurial incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 mL/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47 μ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4 μ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. **Niños y adolescentes.** No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES** Advertencias y precauciones especiales para su uso. El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

Thioctacid® 600 HR
ANEXO BEEBEE



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

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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

OKSEN®

TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada Cápsula contiene:		
Telmisartán	80	mg
Hidroclorotiazida	12.5	mg
Excipiente ctp	1	cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

OKSEN® está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando la monoterapia es insuficiente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción biliar e insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, anemia, hipocalcemia refractaria, hipocalemia, pacientes menores de 18 años de edad.

PRECAUCIONES GENERALES

Este riesgo de hipertensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. En pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético-intensivo, dieta restrictiva en sal, diuresis o ictericia, puede presentarse hipotensión arterial. Por lo que deben corregirse estos trastornos antes de iniciar el tratamiento con OKSEN®. Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertensiva. No se recomienda su uso en pacientes con aterosclerosis primaria. Pacientes con alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca pueden presentar hipotensión. Telmisartán se elimina por la biliar, los pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave pueden presentar un retardo en su eliminación. OKSEN® al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No hay datos del uso de OKSEN® y manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, puede suceder mareo o somnolencia como resultado del tratamiento antihipertensivo.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se administra durante el embarazo ni en el periodo de lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

A dosis recomendadas OKSEN® es bien tolerado sin embargo, se han descrito: sepsis, incluyendo sepsis fatales, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario (incluido cistitis), anemia, trombocitopenia, eosinofilia, reacción alérgica, hipersensibilidad, hipercalemia, ansiedad, insomnio y depresión, síncope (desvanecimiento), visión anormal, vértigo, bradicardia, taquicardia, hipertensión, hipotensión ortostática, disnea, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, taquicardia, malestar estomacal, vómitos, función hepática anormal/trastornos hepáticos, angopendimia, ictericia, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por drogas, erupción tóxica, rash, también artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares (calambres o dolor en las piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), migraja, dolor en los tendones (tendinitis tipo tenositis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor torácico, síndrome tipo gripa, ataxia (dificultad).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO

OKSEN® puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos. En pacientes a quienes se coadministró digoxina se observó un aumento de 20% del promedio de los niveles plasmáticos (39%), por lo cual se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de digoxina. En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril llevaron al aumento de hasta 2.5 veces en el ALIC-24 y Crea₂₄ del ramipril y ramiprilato. Se ha reportado toxicidad y aumento reversible de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante, coadministración con antagonistas de la angiotensina II, incluso con OKSEN®, se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de litio. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, AINEs, puede dar insuficiencia renal aguda en pacientes con dehidratación, por lo que se deben hidratar y monitorear la función renal al iniciar el tratamiento con estos fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como telmisartán, pueden tener un efecto sinérgico. Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en drogas como telmisartán, durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas. Puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Con otros antihipertensivos puede tener efecto aditivo o potencializante de sus efectos. Probabilidad o suboptimización por el efecto hipotensivo de las furosemidas puede disminuir su eficacia. Con relajantes musculares puede haber un aumento probable de la respuesta al relajante muscular. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sales de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etcétera), pueden asociarse a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con precaución.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de efectos carcinogénicos, de mutagenicidad, ni teratogénicos, pero los estudios en animales indicaron peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada. No hubo evidencia de actividad clastogénica.

DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis: Oral. La dosis recomendada es una cápsula al día. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se sugiere monitorear la función renal. No hay experiencia en pacientes pediátricos y adolescentes, no se recomienda usar OKSEN® en niños menores de 18 años de edad.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia de sobredosificación con OKSEN® en humanos. Las manifestaciones de sobredosis con telmisartán fueron hipotensión y bradicardias, bradicardias. En este caso se recomienda en el manejo tratamiento de soporte.

PRESENTACIÓN

Caja con 14 o 30 cápsulas de 80 mg/12.5 mg

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se debe al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, en la lactancia ni en niños menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@senosiain.com.mx

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Laboratorio Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis Río, 221

La Hacienda Santa Rita

C.P. 38137 Celaya, Guanajuato, México

Rta. de Reg. US2M2015 SSA IV

NÚMERO DE ENTRADA: 63300202C3452



Senosiain®

Biomics®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Cefixima trihidrato equivalente a 400 mg de Cefixima. Excipiente ctp 1 cápsula

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Suspensión

Hecha la mezcla, cada 100 ml contiene:

Cefixima trihidrato 2.24g equivalente a 2 g de Cefixima. Vehículo ctp 100 ml

Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Biomics® está indicado en procesos infecciosos donde se requiera la acción de una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro y resistente a las betalactamasas como: sinusitis, otitis media, faringitis y amigdalitis, bronquitis aguda y agudización en la bronquitis crónica, neumonía, infecciones de vías urinarias no complicadas, gonorrea no complicada, infecciones gastrointestinales como salmonelosis, shigelosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles.

Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a la concentración media inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: Streptococcus pneumoniae y pyogenes, H. influenzae y parainfluenzae (betalactamasas positivo y negativo), E. coli, P. mirabilis y N. gonorrhoeae (betalactamasas positivo y negativo), Streptococcus agalactiae, Proteus mirabilis, K. pneumoniae y oryctoa, Past. multocida, Providencia sp, Salmonella sp, Shigella sp, Citrobacter amaloniticus, Serratia marcescens, Resistentes: Pseudomonas sp, algunas cepas del grupo D de Streptococcus (enterococcus), Listeria monocytogenes, Staphylococcus (incluyendo meticilino resistentes), enterobacterias, Bacitracinos fragilis y Clostridio.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cefalosporinas u otros betalactámicos.

PRECAUCIONES GENERALES:

Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis, se sabe que los antibióticos de amplio espectro pueden producir diarrea o colitis pseudomembranosas. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis.

Una vez reconstituida, la suspensión de Biomics® contiene 50 por ciento de azúcar.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis pseudomembranosas, reacciones de hipersensibilidad como: prurito, rash, Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis tóxica epitelial y choque anafiláctico, hepatitis e ictericia, dolor de cabeza y mareo, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y eosinofilia, prurito genital, vaginitis y candidiasis genital.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO:

La Cefixima disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna tifoidea por lo que se recomienda, administrar Biomics® 24 horas después de la vacunación. En el caso de coadministración con anticoagulantes se recomienda monitorear los tiempos de coagulación. El uso concomitante de cefalosporínicos más aminoglicósidos aumenta el potencial de nefrotóxicidad.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Hasta el momento no se han descrito.

DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Niños	8 mg/kg dosis única	Tiempo de duración:
Aczúñas y niños mayores de 12 años	400 mg dosis única	de acuerdo a la severidad
o peso superior a 50 kg	al día	de la infección.
Salmonelosis	10 mg/kg dosis	Por lo menos 12 días
Shigella	dividida c/12 hrs.	Por lo menos 5 días
S. pyogenes (faringoamigdalitis)		Por lo menos 10 días

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Hasta el momento no se ha reportado; sin embargo, se sugiere medidas sintomáticas.

PRESENTACIONES:

Biomics® suspensión: Caja con dos frascos uno con polvo y otro con diluyente para reconstituir 50 o 100 ml, y pipeta dosificadora.

Biomics® cápsulas: Caja con 6 cápsulas de 400 mg cada una

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Suspensión: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla, la suspensión se conservará 8 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración (2-8°C).

Cápsulas: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

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

Producto	Reg. No.
Biomics®	073M2011 SSA IV
Biomics®	188M2009 SSA IV

No. de entrada: 113300202C3656

Hecho en México por:
Tecnofarma, S.A. de C.V., Oriente 10 No. 8, Nuevo parque Industrial,
San Juan del Río, Querétaro, C.P. 76809

Para:
Laboratorio Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Río 221, Ex-Hacienda Sta. Rita, Celaya, Gto. 38137 México



Senosiain®

BIOM-01A-11

OKSEN-ADT-16

Adel®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Claritromicina 250 mg 500 mg
Excipiente cdp 1 tableta

El frasco con granulado contiene:

Claritromicina 1.25g 2.50 g
Excipiente cdp

Cada 5 ml contienen 125 y 250 mg de Claritromicina, respectivamente

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Adel está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); infecciones de la piel y tejidos blandos (folliculitis, celulitis, erisipela, impétigo); infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*. En presencia de supresión ácida para la erradicación de *H. pylori* disminuyendo la recurrencia de úlcera duodenal. Estudios *in vitro* e *in vivo* y resultados clínicos preliminares indican que puede ser efectiva en mono o multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. Adel es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que está indicado contra cepas de *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Adel penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae* *in vitro* e *in vivo*, dependiendo de la cepa bacteriana.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

PRECAUCIONES GENERALES: Adel se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Adel no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día.

INTERACCIONES

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS: La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección.

Pacientes con infecciones por MAC, se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de *H. pylori* se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad.

SUSPENSIÓN: La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodilisis o diálisis peritoneal.

PRESENTACIONES: TABLETAS: Caja con 10 tabletas de 500 mg. Caja con 10 tabletas de 250 mg.

SUSPENSIÓN: Caja con frasco con gránulos para reconstituir 60 ml, donde cada 5 ml contienen 125 mg o 250 mg.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Conserve a temperatura ambiente a no más de 30 C y en lugar seco.

Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey 221 38137

Celaya, Gto.



Neuroflax[®]

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax[®] Cobamamida/Tiocolchicosido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampulita con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta 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, lumborraquídea, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, neuralgias, migrañas, 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 colchicina, o a sus derivados.

Precauciones generales: El tiocolchicosido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (diplopesía, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax[®] sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se 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 lactación.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones hemolíticas; reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioedematoso; 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 acneliforme. • Crisis epilépticas (rara vez; ver Precauciones generales). • Posible dolor en el sitio de la inyección. • Colocación errada de la vena.

Interacciones medicamentosas y de otro género: No se han reportado interacciones con otros medicamentos.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax[®]. A pesar de que el metabolismo más importante es aneuploide, 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 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneuploide de su metabolismo.

Dosis y vía de administración: Instrucciones de aplicación. Con jeringa y agua esterilizada, nueva, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampulita 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 ampulita cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sosten: un frasco ampulita cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En dolores y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se sugiere el dolor en aproximadamente 40 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 sosten a razón de 2 ml, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax[®] en menores de 15 años.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas.

Presentaciones: Caja con 1 frasco ampulita con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampulita con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente.

Legendas de protección: Se invita a seguir receta médica. No se deje al alcance de los niños. Utilícelas exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

Nombre y domicilio del laboratorio: Hecho en México por: Sanfer-Aventis de México, S.A. de C.V. Acapulco del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Hermes Díaz Parga No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcapán de Juárez, México.

Número de registro del medicamento ante la secretaria: Reg. No. 121M09 SSA IV

Referencias:

1. Olinariak AP, Bavekar SR, Insaule PH. Tiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. *Int J Pharm Sci*. 2011;1(1):304-371. 2. Izumi T, Utsunoi H, Ohtani N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine*. Sep 2003;70(5):356-361. 3. Sanfer-Aventis. *IPP: Neuroflax*. In: COFEPRIS, ed. México: Valdemarum PE (121M09 SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicoside (sacra-MR) in the treatment of acute low back pain. *J Indian Med Assoc*. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Kerevel A, Ouzan E, Kanarsariel 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: 143300202C2148



sanfer



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM[®] Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. 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 dexketoprofeno 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 disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que prestepongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad más del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y taramento agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM[®] no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiere 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 dexketoprofeno 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, insomnio, 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, basofilia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profilácticas 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 hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucosidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucosidos 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 este es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Se invita a seguir 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:** Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díaz Regla No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcapán de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteño M, Puigventos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rafael Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHJ. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpesa J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metanzolol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow: The Pain Society, 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA. I.P.R. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .40 mg de difenidol base. Vehículo cfb... 2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sobrepasando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO 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 antioligérgico 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 antioligérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA.** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

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

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a ... 25 mg de difenidol. Excipiente cfb ... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sobrepasando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO 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 antioligérgico 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 antioligérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbujas. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conservarse 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:** Grinann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo Il Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis. I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(9):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in 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 13330020200772

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:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA **Hecho en México por:** Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadaluajara, Jal. 44640. **Para:** Grinann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

sanfer®

Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Simeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Primer bromuro de pinaverio

micronizado combinado con dimeticona indicado en el

tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII)

por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico,

regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de

sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de

las capas musculares del intestino. La combinación mejora el

control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos

motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable

(colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los

criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea

predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa.

Indicado también en las distonías intestinales inespecíficas

de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales

que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal

postprandial. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los

componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES**

Ninguna. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO**

Y LA LACTANCIA Tanto el bromuro de pinaverio como la

dimeticona son principios activos de acción tóxica

pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el

momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de

esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda

bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS El bromuro de

pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de

reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas

sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su

parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias

y adversas debidas a la administración de dimeticona.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han reportado a la fecha interacciones medicamento-

sas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona. **PRECAU-**

CIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS,

MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad,

mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de

pinaverio como para dimeticona. **DOSIS Y VIA DE ADMINIS-**

TRACIÓN Oral. Una cápsula tres veces al día durante la fase

aguda. Una cápsula dos veces al día durante la fase de

mantenimiento. Es recomendable que las cápsulas se tomen

con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN

O INGESTA ACCIDENTAL No se han obtenido datos de

toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en

estudios toxicológicos. **PRESENTACIONES** Caja con 14, 28,

42 ó 56 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Su venta

requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos. Contiene colorante Azul

No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las

sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Italmex,

S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa

C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg.

No. 425M2014 SSA IV IPP No. 143300404M0081 © Marca

registrada

Aviso No. 153300202C2849 SSA.

1. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al.

Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica.

Rev Gastroenterol Mex 2010; 75(1):42-66.

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 antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, 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 VIA 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 megaloblástica.

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