

EDITORIAL

- 323 **¿Certificación de la educación médica continua?**
Alberto Lifshitz
- 325 **Inercia clínica**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 327 **Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali**
José-Manuel Avendaño-Reyes, Miguel Bernardo Romero, María-Elena Marín-Fragoso, Marco Souza-Vázquez, Héctor Acosta-Valle, Hiram Jaramillo-Ramírez
- 333 **Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium muciloide* (*Plantago*) en población mexicana**
Rebeca Camacho Trujillo, Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Mario González de la Parra
- 343 **Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral**
Oscar Castañeda-Sánchez, Sergio Figueroa-Sauceda, Vianey Aguilar-Zepeda

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 349 **Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica?**
Viridiana Blas-Soto, Jorge Blas-Macedo
- 356 **Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria**
Ernesto Alcántar-Luna, Raúl Carrillo-Esper, Martín Alberto Herrera-Cornejo, David Jaimovich, Luis López-García, Marco Antonio Ramos-Corrales, Julián Enrique Valero Rodríguez, Isaac M Vázquez Delgado, Asisclo Villagómez Ortiz, Jorge Aldrete Velasco, Diego Armando Luna Lerma, Lilia Cote Estrada, Jorge Alfonso Pérez-Castro
- 370 **La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica**
Lina Marcela Barranco Garduño, Juan Carlos Neri Salvador, Héctor León Molina, Miriam del Carmen Carrasco Portugal, Francisco Javier Flores Murrieta, Selene Isabel Patiño Camacho
- 378 **Hipertensión metabólica: una realidad en México**
Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal

CASOS CLÍNICOS

- 385 **Dengue fatal: reporte de cuatro casos en Nayarit, México**
Carlos S. Ron Guerrero, Ana Lucia Ron Magaña
- 390 **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain-Barré: reporte de un caso**
Raúl Carrillo Esper, Michael Wasung de Lay, Joana Balderas Juárez, Abel Fuentes Venegas, Jesús Ojino Sosa García, Elvira Castro Martínez
- 393 **Ascitis quillosa secundaria a pericarditis constrictiva crónica idiopática. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Juan Carlos Hernández Santos, Angélica Solano Ramírez, Aurora Garzón García, Ana Pérez Villalva
- 399 **Asociación de Marfan-Poland. Reporte de un caso**
Verónica Olvera Sumano, Mariano Miguel Guerra, Gerardo Pérez Bustamante, Eduardo Revilla Rodríguez, Miguel Ángel Jiménez Santiago, Héctor Muñoz Arneiro, María del Rocío Ruiz Olivera
- 403 **Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Hiram Jaramillo Ramírez, Miguel Ángel Morales, María Elena Marín
- 406 **Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía**
María Guadalupe Castro Martínez, Antonio Molina Corona, José Manuel Martínez Martínez, Víctor Efrén Gallardo Cabrera, María Gabriela Liceaga Craviotto

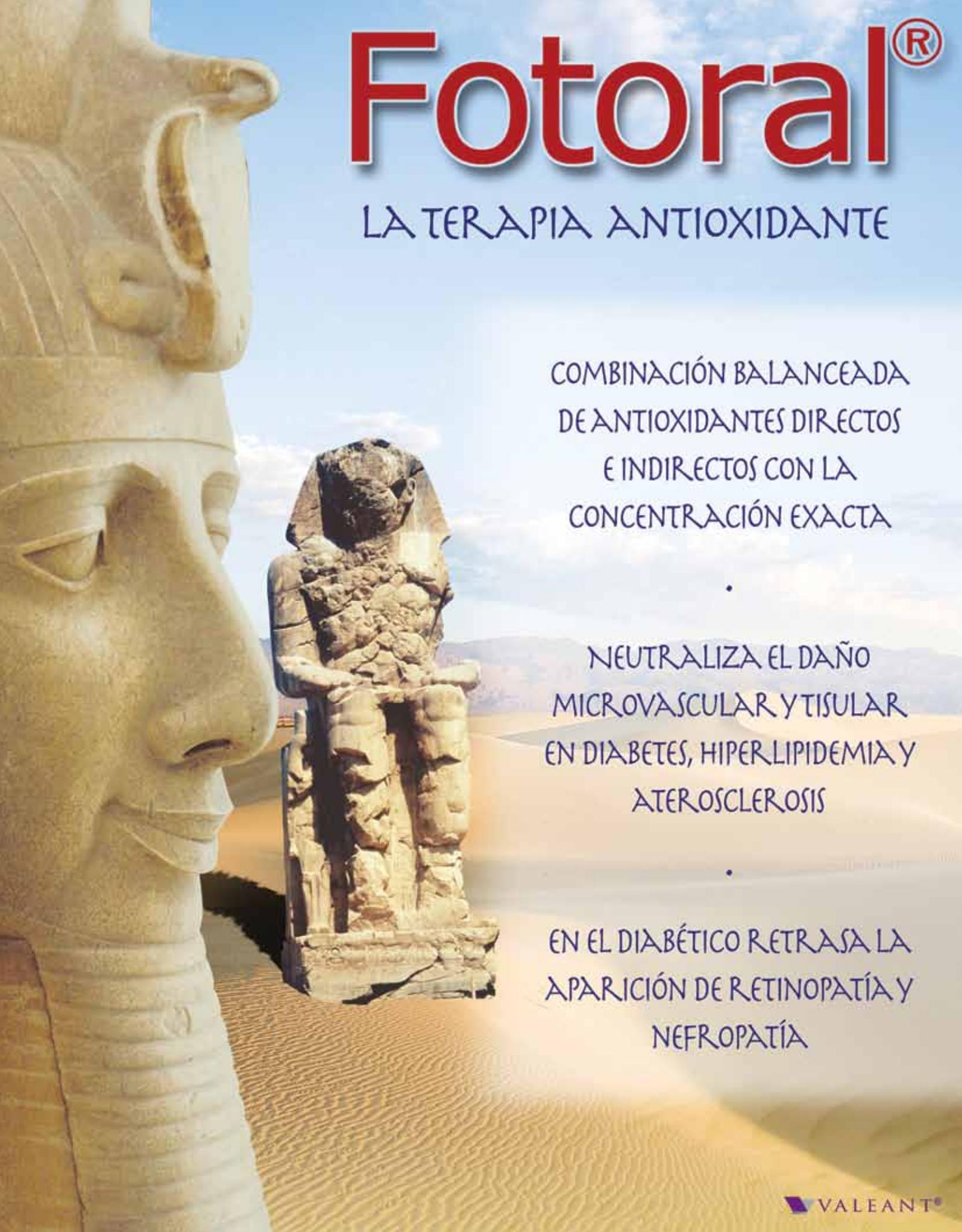
ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 411 **En pro de una narrativa médica y de la lectura de narraciones médicas**
Herlinda Dabbah

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 413 **Oliver Sacks. *Migraña***
- 414 **Jorge Volpi. *Leer la mente. El cerebro y el arte de la ficción***
Manuel Ramiro H.

415 CARTA AL EDITOR



Fotoral[®]

LA TERAPIA ANTIOXIDANTE

COMBINACIÓN BALANCEADA
DE ANTIOXIDANTES DIRECTOS
E INDIRECTOS CON LA
CONCENTRACIÓN EXACTA

•
NEUTRALIZA EL DAÑO
MICROVASCULAR Y TISULAR
EN DIABETES, HIPERLIPIDEMIA Y
ATEROSCLEROSIS

•
EN EL DIABÉTICO RETRASA LA
APARICIÓN DE RETINOPATÍA Y
NEFROPATÍA

En Hipertensión Arterial
el camino hacia el control seguro

Zanidip[®] 10 mg

Lercanidipino

- **Alta eficacia** antihipertensiva^{1,2,3}
- **El mejor tolerado** de los calcioantagonistas^{1,3}
- **Primera elección** en hipertensión sistólica⁴
- **El lercanidipino original**

sanfer[®]



Dagla[®]

Itoprida

Motilidad segura

No a los riesgos
neuroológicos y cardiacos



Sí a la
motilidad gastrointestinal

» **Dagla**[®]

es eficaz en el tratamiento de **la enfermedad por ERGE, DISPEPSIA Y GASTROPARESIA.**¹⁻²

» **Dagla**[®]

tiene un **exclusivo mecanismo de doble acción.**^{1,3}

» **Dagla**[®]

es el procinético con el **mejor perfil de seguridad sin efectos cardiacos y neurológicos.**¹



Dosis

1 tableta de 50 mg **preferentemente 30 min. antes** de los alimentos.

1. Gupta S et al. "Etopride: A novel prokinetic agent." JK Science 2004;6:106-8

2. Michael Camilleri et al Diabetic Gastroparesis. New Engl Journal Med 2007;356:820-9

3. Mushiroda T et al. "The involvement of flavin containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of etopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate". Drug Metab Dispos 2000;28:1231-

NYCOMED

Una innovación del
Líder en Gastroenterología

Espacil[®] compuesto

***En dolor
visceral de
todo tipo¹***



ROMPE EL CÍRCULO ESPASMO › DOLOR › ESPASMO

VALEANT[®]

En HTA...
COVERSYL[®]
PERINDOPRIL

Más allá de la disminución de la TA

*Rompe con
la progresión
de la enfermedad
cardiovascular ^{(1)*}*



- ➔ Alta eficacia antihipertensiva ⁽²⁾
- ➔ Óptima protección a órgano blanco
- ➔ Restablece la función endotelial
- ➔ Excelente perfil de tolerabilidad ⁽³⁾



sanfer[®]

Zanidip[®] 10 mg

Lercanidipina

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

ZANIDIP, Lercanidipina

Forma Farmacéutica y Formulación: Tabletas. Cada tableta contiene: Clorhidrato de lercanidipina 10 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** ZANIDIP es un antihipertensivo calcio antagonista indicado para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquier dihidropiridina o a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia, en pacientes con trastornos de salud del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, distorsión renal o hepática severas y durante el primer mes post infarto. **Precauciones generales:** Se debe tener cuidado al utilizar Zanidip en pacientes con patología del seno cardíaco si no tienen colocado un marcapasos. Si bien estudios controlados muestran la ausencia de alteraciones en la función ventricular, se requiere tener cuidado en los pacientes con distorsión del ventrículo izquierdo. Se ha sugerido que algunas dihidropiridinas de vida media corta pueden estar asociadas a un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria. Aunque Zanidip es una dihidropiridina con larga duración de acción se debe tener precaución con este tipo de pacientes. Aunque es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria, se debe tener precaución ya que puede producir mareo, ataxia, fatiga y somnolencia.

Precauciones o restricciones de uso en el embarazo y la lactancia: No hay evidencia de efecto teratogénico en la rata ni en el conejo y la función reproductora de la rata no se vio alterada. Sin embargo, no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** El tratamiento con ZANIDIP en general es bien tolerado. En ensayos clínicos controlados, los efectos secundarios más comúnmente observados están relacionados con sus propiedades vasodilatadoras: rubor, edema periférico, palpitación, sequedad bucal, mareo, ataxia. Otros efectos que no estuvieron claramente relacionados con el fármaco y que se presentaron en el 1% de los pacientes fueron: fatiga, dispepsia, cefalea, vértigo, dolor epigástrico y diarrea, polifemia, erupción cutánea, somnolencia y náusea. En casos raros puede producirse hinchazón. A pesar de que en los ensayos clínicos no se ha observado, puede aparecer flebitis/hepatitis en algún caso raro, tal y como se ha informado durante el estudio de otras dihidropiridinas. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** ZANIDIP ha sido administrado conjuntamente con diureticos tiazídicos, imidazoles de la ECA, β -bloqueadores que se eliminan inalterados como el atenolol, bloqueadores α_1 adrenérgicos, hipoglucemiantes orales sin riesgo alguno. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se combine con β -bloqueadores que se metabolizan en el hígado como propranolol por el riesgo de aumentar el efecto hipotensor. Se recomienda precaución al pretorizarlo junto con furoscido, furoscido, eritromicina y fluvastatina, fenilbutina, carbamazepina y ritalina y otros substratos del citocromo P450 como terfenadina, astemizol, docetaxel, amoxicilina, quinidina, diazepam, midazolam, propofol y metoprolol. Los pacientes bajo tratamiento con digoxina deben ser cuidadosamente monitoreados para controlar los signos de toxicidad por digoxina. La coadministración con antieméticos puede reducir el efecto antiemético de Zanidip por lo que la PA debe controlarse con más frecuencia. El alcohol puede potenciar el efecto de los antihipertensivos vasodilatadores. El zumo de pomelo puede inhibir el metabolismo de las dihidropiridinas; por lo tanto puede verse su disponibilidad sistémica y aumentar su efecto hipotensor. **Alteraciones de pruebas de laboratorio:** Existen informes sobre aumentos aislados y transitorios en las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas. No se ha observado ningún otro parámetro clínicamente significativo de anomalías relacionadas con Zanidip. Lercanidipina no parece afectar de manera adversa sobre la concentración de glucosa en sangre ni sobre los niveles de lípidos en el suero. **Precaución y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Diferentes pruebas indican que lercanidipina no fue genotóxica y no mostró evidencia de potencia carcinogénica. La fertilidad y el funcionamiento reproductivo general en ratas no se vieron afectados. No hay evidencia de efectos teratogénicos en ratas y conejos, sin embargo, en dosis más elevadas indujo pérdidas pre y post implantación, y retraso en el desarrollo fetal en las ratas. Dosis elevadas (12 mg/kg/día) durante el parto produjeron detección. **Dosis y vía de administración:** La dosis es de 1 tableta al día (10 mg por vía oral, por lo menos 15 minutos antes de las comidas. La dosis puede incrementarse a 3 tabletas al día dependiendo de la respuesta individual del paciente. El aumento de la dosis debe ser gradual, ya que pueden transcurrir aproximadamente 2 semanas hasta que se manifieste su efecto antihipertensivo máximo. Los pacientes no controlados con un solo agente antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de Zanidip a la terapia con un β -bloqueador (atenolol), un diurético (hidroclorotiazida) o un I-ECA (perindopril). Una vez analizado, aunque no se requiere hacer ajustes en la dosis diaria, se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento en estos pacientes. No se recomienda su uso en niños. **Sobredosisificación o ingesta accidental.**

Manifestaciones y manejo (antídoto): No existe experiencia de sobredosisificación. Igual que otras dihidropiridinas se puede esperar que una sobredosis produzca vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión y zapateado refleja. En vista de su efecto farmacológico prolongado, es esencial que el estado cardiovascular de los pacientes que tomen una sobredosis se controle al menos 24 horas. Por ser altamente lipofílica es probable que sus concentraciones plasmáticas no sean una buena guía para determinar la duración del periodo de riesgo y si diluirlos puede ser eficaz. **Presentaciones:** Caja con 10 y 30 tabletas. **Recomendaciones para el almacenamiento:** Conservarse a temperatura ambiente e inferior a 30°C y en lugar seco.

Legendas de protección: Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo y la lactancia. No se debe al alcance de los niños. Clave IPP: HEAR-063002290164. Fecha de impresión: 01/2006. Q. Marza Registrada Registro No. 13540002 SSA IV Hecho en México por: Grimsan S.A. de C.V. Circuito Remedio Diaz Regio Rd. 11 Parque Industrial El Carrillo El Loma, Edo. de México. 52000 Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Homero No. 2-A, San Andrés Azatlán, C.P. 52500 Naupan de Juárez, Edo. de México Bajo Licencia de: Recordati Industrie Chimica e Farmaceutica S.p.A. Via M. Ghisla, 1 20148 Milano Italia. **Referencias:** 1. Lepe L, Hernández J, Salinas J, López A. Utilidad de lercanidipina en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Rev Mex Cardiol* 2004;15:75-82. 2. Barrios V, et al. Lercanidipina es un efectivo anti hipertensivo regular que reduce el cardiovascular risk profile. *The LAURA Study. Int J Clin Pract* 2006 November;59(11):1361-1370. 3. Borghi C, et al. Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl* 2000;11:18-4. 4. Barbagallo M. Barbagallo G. Eficacia y tolerabilidad de la lercanidipina en la monoterapia de pacientes geriatricos con hipertensión sistólica aislada. *Appl Clin Exp Res* 2000;12:375-379. **No. de entrada:** 053000001108 **Fecha:** 01/Nov/06



sanfer[®]

COVERSYL[®]

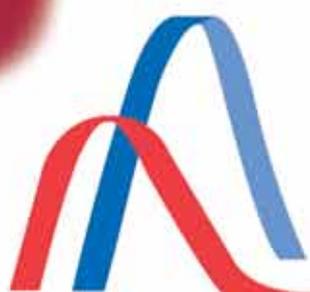
PERINDOPRIL

Más allá de la disminución de la TA

informador para prescribir reducida. IPPA: Cover syl. Perindopril. Forma farmacéutica y formulación: Cada tableta contiene: Perindopril 2 mg y 4 mg. Excipientes c.p.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** hipertensión arterial esencial leve a moderada, hipertensión arterial de origen renovascular, insuficiencia cardíaca, e infarto agudo de miocardio. Prevención de la recurrencia de enfermedad vascular sistémica aguda o hemorrágica en pacientes con antecedentes de EVC. En pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria con o sin hipertensión. En pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria estable para prevenir eventos cardiovasculares mayores y mortalidad. **Contraindicaciones:** Cover syl, está contraindicado en pacientes que requieren hipertensión sistólica a los componentes de la fórmula, o a cualquier otro I-ECA. Antecedentes de angioedema, asociado con el tratamiento de I-ECA. Angioedema hereditario o idiosincrático. En el embarazo y lactancia. En raras ocasiones a que se desconoce la eficacia y la inocuidad de su uso. **Precauciones generales:** Cada administración con precaución en los pacientes con insuficiencia renal y coadministración de fármacos de acción de larga duración. Tomar precaución en pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, se deberá interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir elevando la volemia. **Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se recomienda su uso durante el embarazo. Cuando se detecta embarazo, las indicaciones de la ECA deben interrumpirse tan rápido como sea posible. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con riesgo del nacimiento intrauterino, nacimiento prematuro y persistencia del canal arterial en que sea posible determinar la responsabilidad del medicamento frente a la patología subyacente. Se han observado algunos casos de anemia neonatal reversible cuando se ha asociado tratamiento diurético a la madre, nivel teratogénico y fertilidad. **Lactancia:** en el animal se ha observado un ligero paso a la leche materna. No hay datos en la especie humana. **Reacciones secundarias y adversas:** Efectos indeseables. En general, Cover syl es bien tolerado, los efectos indeseables, son raros y benignos. Los más comúnmente reportados son: tos, cefalea, trastornos de humor, somnolencia, ataxia, trastornos digestivos, vértigo, cambios erupciones cutáneas localizadas y otros según de cada **Advertencias:** Se recomienda tomar en consideración las siguientes precauciones. En casos de depresión hemodinámica importante (hipotensión por dieta hiposódica, edema y/o tratamiento con diuréticos) o anestesia de los riñones renales (ver dosis), hay riesgo de hipotensión y/o insuficiencia renal. En la función renal puede depender de la actividad del sistema renal (renina, angiotensina, aldosterona), el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar alguna vía progresión de sus afecciones y/o insuficiencia renal aguda y/o muerte (ver dosis). En la hipertensión arterial, en caso de tratamiento diurético intenso, se recomienda suspender la administración del diurético por lo menos 4 días antes de iniciar el tratamiento con Cover syl. En caso necesario, se podrá agregar diuréticos osmóticos. Cuando no sea posible suspender el diurético, se recomienda iniciar el tratamiento con 2 mg/día. En la insuficiencia renal, la dosis deberá ajustarse de acuerdo con la severidad del deterioro de la función renal. Dado la buena aceptabilidad de perindopril en la mayoría de los casos de insuficiencia renal, se puede iniciar como base la siguiente dosificación, dependiendo de la depuración de creatinina: Entre 30 y 60 ml/min, 2 mg/día; entre 10 y 30 ml/min, 2 mg/día; entre 15 y 30 ml/min, 2 mg al día de la dosis. Perindopril se dilatación (10 ml/min). **Hipertensión renovascular:** El tratamiento de la hipertensión renovascular en la insuficiencia renal, sin embargo, Cover syl puede ser útil antes de la intervención quirúrgica o bien cuando esta no es posible. El tratamiento debe instituirse con precaución (ver dosis) y deberá vigilarse la función renal. En los pacientes ancianos se deberá vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento. La dosis inicial es de 2 mg/día, interviniendo autointeracción. En caso de anestesia general y cuando el método anestésico utilizado pueda provocar hipotensión, esta puede ser corregida por una expansión volumétrica (perfusión de solución salina isotónica). **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No contraindicado en hipertensión. No asociar Cover syl con sales de potasio y/o diuréticos, administración de potasio por riesgo de hipercalcemia, especialmente en el caso de insuficiencia renal. **Asociaciones que requieren precaución:** Se deberán evaluar los riesgos al asociar Cover syl con diuréticos (riesgo de hipotensión sintomática) y con nifedipino y antiácidos derivados de la imidazina (mayor riesgo de hipotensión sintomática). **Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Carcinogénesis. Estudios en el ratón y en la rata, muestran que Cover syl está desprovisto de potencial carcinogénico. Mutagénesis. Las pruebas realizadas han demostrado la ausencia de efecto mutagénico. Teratología y Fertilidad. A dosis elevadas, en la rata y en el conejo se observó toxicidad materna y fetal. Los estudios efectuados en el mono, no muestran toxicidad materna ni toxicidad fetal, no existen datos en la especie humana. **Dosis y vía de administración:** Vía oral. La dosificación dependerá de las características individuales de cada paciente. **Hipertensión arterial esencial:** Una tableta (4 mg) al día. Si es necesario, puede aumentarse a 2 tabletas después de un mes de tratamiento. En 3 meses se puede pasar a 4 mg/día. Si es necesario, aumentar a 4 mg después de 1 mes de tratamiento. Se recomienda verificar la función renal de estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. **Insuficiencia renal:** La posología se ajustará en función del grado de la misma. La práctica médica normal comprende un control periódico del potasio y de la uretémica. (Ver advertencias). **Hipertensión renovascular:** El tratamiento de la hipertensión arterial renovascular es la revascularización, sin embargo, Cover syl puede ser útil para el paciente en espera de la intervención quirúrgica o cuando esta no es posible. Se recomienda iniciar con 2 mg/día, evaluar la dosis según sea necesario del tratamiento. **Tratamiento concomitante con diuréticos:** En caso de tratamiento diurético intenso, se conviene suspenderlo al menos 4 días antes de administrar Cover syl, para reintroducir posteriormente, si fuera necesario. Si esto no es posible, comenzar el tratamiento con 2 mg. **Insuficiencia cardíaca:** Iniciar con 2 mg/día. La dosis de mantenimiento se eleva entre 2 y 4 mg/día. En los sujetos con riesgo se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 1 mg/día. **Infarto agudo de miocardio:** Iniciar el tratamiento a partir de las 24 a 48 horas después del inicio del infarto. Se puede comenzar con 1 mg/día y luego mantenerlo en las dosis eficaz entre 2 y 4 mg. **Sobredosis o ingesta accidental. Manifestaciones y manejo (antídoto):** No se ha observado ningún caso de intoxicación. Los signos y síntomas esperados estarían ligados a una hipotensión. Además del lavado gástrico, es aconsejable establecer rápidamente una vía venosa que asegure la perfusión de una solución salina isotónica. **Presentación:** Caja con 10, 20 y 30 tabletas con 2 y 4 mg. Cuya vida útil es de 2 y 4 años. **Recomendaciones para el almacenamiento:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se use al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos IPP-IP: HEAR-0735002040143/RM2007. No. De entrada: 06300020344612. Fecha: 10/Nov/06. Marca registrada: Reg. No. 493M94 SSA IV Hecho en Francia por: Les Laboratoires Servier Industrie, 900, Route de Saran, 45520 Gley-François, Académie de France en México por: Grimsan S.A. de C.V. Circuito Remedio Diaz Regio Rd. 11 Parque Industrial El Carrillo El Loma, Edo. de México. 52000 Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Homero No. 2-A, San Andrés Azatlán, C.P. 52500 Naupan de Juárez, Edo. de México. **Referencias:** 1. Marco G, Baccio G, Demerazzi A, Cifra R, Fegato R, Fegato G, Giamprini G, Grassi G, Haddad AM, Kikuchi SF, Luchini S, Narkiewicz K, Ruzani L, Rywikiewicz A, Szemielew PC, Trautwein S, Uhlir M, Zanchetti A. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Joint Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1152. 2. Chrysant CG, Papadimitrakou FJ, Douma G. Hypertension Review in its relation to chronic renal disease in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 239-244. 3. Giamprini G. Hypertension management in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 239-244. 4. Giamprini G. Hypertension management in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 239-244. 5. Giamprini G. Hypertension management in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 239-244.

sanfer[®]

En diabetes tipo 2



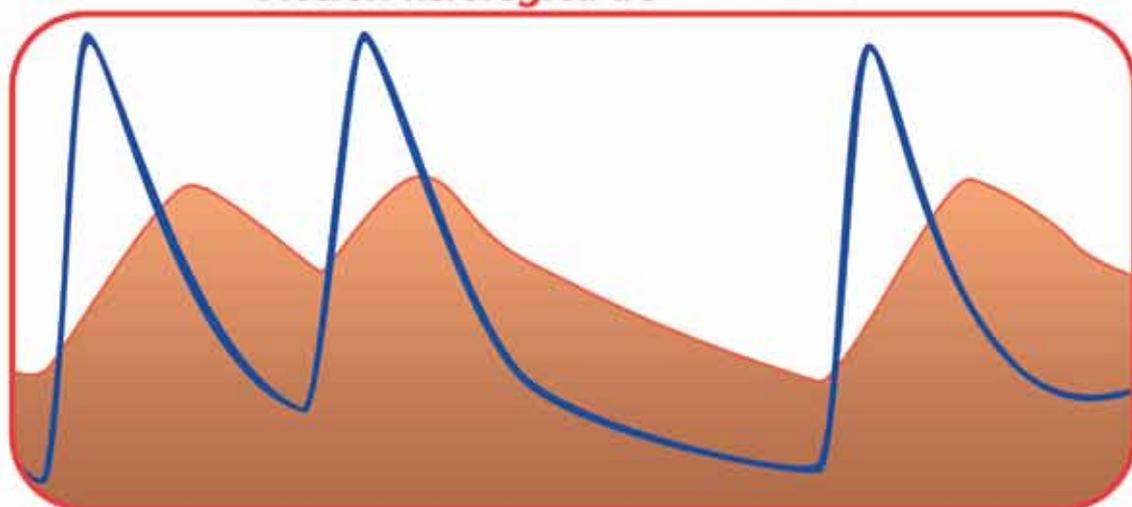
PRANDIN[®]

Repaglinida

¡Si actúa!

Acción fisiológica de PRANDIN⁽¹⁾

*Curvas de liberación
de insulina*



 PRANDIN[®]

 *Paciente
con DMT2*

 **Menor riesgo de hipoglucemia**
comparado con sulfonilureas⁽²⁾

 **Tratamiento flexible** que se adapta
al estilo de vida del paciente con diabetes tipo 2⁽³⁾

***Una comida, una dosis
No hay comida, no hay dosis***



Ingestión de líquidos durante el periodo de lactancia

La leche materna es el alimento completo para promover el crecimiento y el desarrollo del niño durante los primeros 4 a 6 meses de vida²; por ello se recomienda la alimentación exclusiva de este alimento durante este tiempo y más adelante se sugiere complementarlo con la introducción de alimentos sólidos³ después del sexto mes.

Estudios epidemiológicos han argumentado las ventajas que se desprenden de la lactancia materna para los recién nacidos, las cuales consisten en la inmediata salud protegiendo al bebé de reacciones alérgicas, estreñimiento, diarrea, infecciones en las vías respiratorias, otitis media y resfriados. Además, se desarrolla un reflejo más sano y fuerte de succión, ayudando a satisfactoriamente los huesos y músculos de la cara, garantizando así una adecuada formación dentaria y desarrollo del habla.

En 1989, la OMS y el UNICEF recomendaron que todos los hospitales del mundo pusieran en marcha diversas estrategias para la protección, la promoción y el apoyo a la lactancia natural, fomentando el establecimiento de grupos de apoyo a la lactancia

materna para procurar que las madres se pongan en contacto con el recién nacido desde su salida del hospital o clínica.

Estas recomendaciones reconocen las ventajas y beneficios de la lactancia, como son: nutricionalmente superior a cualquier alimento para recién nacido, bacteriológicamente segura y fresca, contiene una diversidad de factores anti infecciosos y células inmunológicas, los bebés amamantados son menos susceptibles de ser sobrealimentados, además de favorecer el vínculo afectivo entre madre –hijo.

Para la madre lactante también se han documentado ventajas como favorecer la pérdida de peso; reduce la posibilidad de cáncer de mama y útero, y cuando el bebé succiona se libera una hormona llamada oxitocina, que ayuda a que el útero se contraiga y regrese a su tamaño normal de forma más rápida, lo cual puede evitar hemorragias postparto; reduce el riesgo de padecer algunas enfermedades como el cáncer de mama, de ovario y de útero; la protege contra la osteoporosis y la fractura de cadera en edad avanzada y disminuye el riesgo de artritis reumatoide⁴.

A pesar de estos beneficios, actualmente un gran número de mujeres en todo el mundo no lactan a sus hijos o los alimentan del seno materno sólo por periodos cortos⁵, dando como resultado en edades posteriores del lactante, patologías crónicas como: obesidad, atopia, diabetes y cáncer.

Para lograr una adecuada lactación es importante considerar las necesidades básicas de la madre, entre ellas la ingestión hídrica, debido a los beneficios para ella y el lactante.

Importancia de la hidratación dentro del periodo de lactancia

Durante la etapa de lactancia, la madre necesita seguir un cuidado especial para tener las mejores condiciones que le permitan lactar.

La leche humana contiene alrededor de un 88% de agua, por ello se sugiere que se incremente la ingestión de líquidos de 750 ml a 1 litro al consumo promedio diario previo a la lactancia⁶; de esta manera la leche materna es adecuada para el bebé y se preservarán la salud de la madre y el recién nacido.

Factores de protección que ofrece la leche materna⁶

Infecciones en las que ejerce efecto protector	Protección en enfermedades no infecciosas	Protección a la madre	Factores de protección
<ul style="list-style-type: none"> → Digestivas → Respiratorias → Otitis media → Meningitis → Enterocolitis necrosante → Caries 	<ul style="list-style-type: none"> → Diabetes mellitus → Linfoma → Mala oclusión → Alergias → Obesidad → Hipertipidemias → Cardiopatías 	<ul style="list-style-type: none"> → Anticonceptivo ■ Hemorragia ■ Cáncer de mama ■ Osteoporosis ■ Disminuye los efectos secundarios de DIU 	<ul style="list-style-type: none"> → Humorales: Inmunoglobulinas secretoras: <ul style="list-style-type: none"> ■ IgA ■ IgG ■ IgM ■ Lisozima ■ Interferón ■ Factores del complemento ■ Lactoferrina Celulares: <ul style="list-style-type: none"> ■ Macrófagos ■ Polimorfonucleares ■ Neutrófilos ■ Linfocitos B ■ Linfocitos T ■ Células epiteliales Otros: <ul style="list-style-type: none"> ■ Factor bilido

Es importante considerar que cuando hay un aumento en la actividad física materna y/o el ambiente es caliente y seco, los requerimientos de agua deberán acrecentarse¹²

CIEL cumple con hasta 8 procesos de purificación y filtración que sustentan la seguridad e inocuidad del agua. CIEL es un producto bajo en sodio, por ello, su consumo puede ser una opción inocua de hidratación para la madre y su hijo.



La leche humana es una mezcla homogénea que se estructura en tres subsistemas o fases: la fracción emulsión (glóbulos de grasa), la fracción suspensión (micelas de caseína) y la fracción solución (constituyentes hidrosolubles).

El agua es el principal componente de la fracción solución y, desde el punto de vista nutricional, cubre las necesidades del lactante si se le amamanta, exclusivamente y a demanda. Gracias al equilibrio osmolar que se establece entre leche y sangre, es imposible la sobrecarga renal de solutos en lactantes amamantados exclusivamente al seno⁴.

La mujer que alimenta a su bebé del seno materno, requiere de un incremento en su consumo de líquidos equivalente al que secreta en la leche, además la oxitocina que produce suele provocar sed mientras el niño o la niña están lactando; sin embargo, algunas madres, en los primeros días o semanas, no beben la cantidad suficiente de líquidos, ya que no atienden a sus señales de sed por estar demasiado ocupadas con el bebé y esto les puede ocasionar estreñimiento,

que mejora tan pronto incrementan la ingestión hídrica⁵.

Se debe entender la importancia de mantener una adecuada ingestión hídrica durante el periodo de lactancia si queremos preservar la calidad y cantidad de la leche. Sin embargo, aunque el aumento de peso durante el embarazo y la producción de leche en la lactancia dan lugar a un teórico aumento en los requerimientos fisiológicos de agua, existen pocas investigaciones y datos publicados sobre la hidratación real de este líquido en estos periodos de la vida de la mujer.

De no ser posible llevar a cabo la lactancia materna, se recomienda que los sustitutos de leche materna en polvo se diluyan en agua con un contenido muy bajo en sodio para preservar la formulación de la leche y para evitar sobrecargas del inmaduro metabolismo del bebé con cargas hiperosmolares. Recientes investigaciones han demostrado que los niños alimentados con dietas hiperosmolares podrían llegar a ser adultos obesos o hipertensos¹¹.

Composición nutrimental de la leche materna humana¹⁰

Proteína	1.5%
Grasa	3.5%
Hidratos de carbono	7.0%
Agua	88%
Energía por 30 mL	20 Kcal

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The World Health Organization's infant feeding recommendation. WHO Weekly Epidemiological Record 1995, 17: 117-220
2. Maternal and Child Health Branch, WIC-Supplemental Food Branch. Nutrition during pregnancy and the postpartum period. A manual for health care professionals. San Diego (Ca). Department of Health Services, 1990:156
3. Marañón, N. Nutrición y Dietoterapia de Krause, Interamericana, Mc Graw Hill, México, 2001
4. Protección, fomento y apoyo de la lactancia materna papel especial de los servicios de maternidad. Declaración conjunta OMS/UNICEF, Ginebra, OMS, 1989
5. Banco Mundial. Informe sobre el desarrollo mundial. Washington, D.C. Banco Mundial, 1991:43.
6. Boletín informativo editado por el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud, Octubre 2007.
7. Institute of Medicine and Food and Nutrition Board. "Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate". Washington, DC: National Academies Press.
8. Almeida, JAG. Breastfeeding, 1ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Flooz, 2001
9. Asociación Española de Pediatría, Manual de Lactancia Materna de la Teoría a la Práctica, Editorial Médica Panamericana, 2008
10. Shils, ME. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th Edition. EU, 1999:819.
11. Cooch M. El agua mínimamente mineralizada: usos diversos. Prog. Nutr. 2002; 4(4):200-63
12. Martínez JR, et al. Recomendaciones de bebidas e hidratación para la población española. Nutr. Clin. Diet. Hosp. 2006; 28(2):3-10



REDUSTAT® Orlistat Cápsulas FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada cápsula de REDUSTAT® contiene: Orlistat 60 y 120 mg Vehículo ctp 1 cápsula INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Inhibidor reversible de lipasas (auxiliar en la obesidad exógena). REDUSTAT® está indicado para el tratamiento de la obesidad, durante la pérdida de peso y en el tratamiento de mantenimiento junto con un control dietético hipocalórico. También está indicado en los pacientes que tienen factores de riesgo asociados a la obesidad: como: hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial. REDUSTAT® está indicado como un control adicional de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso y obesidad, IMC > 28 Kg/m², tratados con control dietético hipocalórico y medicamentos antidiabéticos orales o insulina. En los pacientes tratados con orlistat se ha demostrado, de manera significativa, mejora de los factores de riesgo cardiovascular, como son: la presión arterial y el perfil de lípidos. CONTRAINDICACIONES: REDUSTAT® está contraindicado en personas con hipersensibilidad al orlistat o algún otro componente de la fórmula, en pacientes que presentan síndrome de mala absorción crónica y en aquellos con colestasis. PRECAUCIONES GENERALES: Los niveles de vitamina A, D, E, K y de beta-caroteno se mantuvieron en los pacientes (manejo hasta por 2 años) dentro del rango normal. Con el objeto de asegurar una adecuada nutrición, podría considerarse el uso de un suplemento multivitáminico el cual se debe tomar como mínimo dos horas después de la administración de REDUSTAT®. REDUSTAT® se deberá utilizar con precaución en pacientes con dieta de contenido alto en grasas ya que se pueden incrementar los eventos gastrointestinales. La pérdida de peso inducida por REDUSTAT® se acompaña de un control metabólico mejorado en la diabetes tipo 2, lo cual puede permitir o requerir de la reducción en la dosis del medicamento hipoglucémico oral (por ejemplo, sulfonilureas). Los niveles plasmáticos de ciclosporina pueden disminuir cuando se administra concomitante con orlistat. Los parámetros de coagulación deben monitorearse en los pacientes bajo tratamiento concomitante de anticoagulantes orales. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: No se ha establecido la seguridad de uso de REDUSTAT® durante el embarazo, en consecuencia, no deberá administrarse en el embarazo. Orlistat se encuentra en la categoría B de riesgo de embarazo. No se sabe si orlistat se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Las reacciones secundarias que se presentan con el uso de orlistat son en su mayoría limitadas al tracto gastrointestinal, causadas por la inhibición en la absorción de grasas e incluyen heces líquidas o reblandecidas, heces grasosas, aumento en la defecación, incontinencia fecal, dolor abdominal, goteo grasoso por ano, náusea y vómito. Rara vez se ha observado infección del tracto respiratorio superior o inferior, influenza, cefalea por irregularidad menstrual, ansiedad, fatiga, infección de vías urinarias. 1 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: REDUSTAT® no interacciona con: alcohol, digoxina, nifedipino, anticonceptivos orales, fenitoína, pravastatina, estatinas, warfarina o metformina. Cuando la warfarina y otros anticoagulantes orales se administran en combinación con orlistat, los valores de la proporción internacional normalizada (INR) deben de ser monitoreados. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Las pruebas realizadas en animales demostraron que orlistat no es carcinogénico, mutagénico ni teratogénico, tampoco se vio afectado el curso del embarazo o la viabilidad embrionaria y fetal. No se recomienda el manejo de REDUSTAT® durante el embarazo. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral La dosis recomendada de orlistat para el tratamiento de la obesidad en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad es una cápsula de 120 o 60 mg por vía oral 3 veces al día con las comidas. La misma dosis se utiliza en adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad). Se recomienda tomar la dosis durante los alimentos o hasta 1hr después como máximo. El consumo nutricional, durante el tratamiento con orlistat debe ser, aproximadamente, de un 30% de las calorías provenientes de las grasas de los alimentos. Dosis mayores a 120 mg tres veces al día no han demostrado beneficio adicional. No es necesario ajuste de la dosis en pacientes ancianos, con insuficiencia renal o hepática. SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): No se han reportado efectos sistémicos por sobredosis de orlistat. En el caso de sobredosis debe iniciarse inmediatamente tratamiento sintomático general y coadyuvante que debe mantenerse durante el tiempo necesario. PRESENTACIÓN: Caja con 30, 60 y 120 cápsulas de 120 y 60 mg. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. de C.V. Etica farmacéutica desde 1938 A. López Mateos 68. Cuajimalpa 05000 México, D.F. * Marca Registrada Reg. 311M2005 SSA IV Clave IFF: BEAR-083300415F0107/RM 2009; No. de ingreso: 103300203A6023

Redustat® ORLISTAT

60
mg.

El tratamiento para el sobrepeso que brinda...

más beneficios
con menos miligramos.



Con Redustat® su paciente baja hasta el doble de peso en tres meses que solo haciendo dieta y ejercicio.¹

Redustat® 60mg demostró la misma eficacia que 120mg; con menos efectos adversos.²

Redustat® 60mg; misma eficacia, menos dosis y menos costo de tratamiento.¹



LA CONCENTRACIÓN DE ORLISTAT 60 mg ESTÁ AVALADA POR SU SEGURIDAD Y EFICACIA DESDE 2007 COMO PRODUCTO DE LIBRE VENTA EN E.U. POR LA



Medicina Interna

de México



4

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2011

Presidente

Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma

Vicepresidente

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Secretario General

Dr. Joaquín Zúñiga Madrazo

Tesorera

Dra. Marisela Escarela Serrano

Secretario de Actividades Científicas

Dr. Ricardo Cabrera Jardines

Secretario de Admisión y Filiales

Dr. Efrén Ricardo Fong Mata

Secretaría de Comunicación Social

Dra. María de Lourdes Morales Aguayo

Pro-Secretario General

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Pro-Tesorero

Dr. Eloy Medina Ruiz

Pro-Secretaria de Actividades Científicas

Dra. Blanca Alicia Chong Martínez

Pro-Secretaria de Admisión y Filiales

Dra. Irma Luisa Ceja Martínez

Pro-Secretario de Comunicación Social

Dr. Jorge Alberto Rodríguez García

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

Dr. David Kersenobich

Dr. Alberto Lifshitz G.

Dr. Adolfo Martínez-Palomo

Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Roberto Tapia Conyer

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dr. Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)
Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)
Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)
Dr. Estefan Lindgren (Suecia)
Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Difusión de la Medicina Interna

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
Dra. Edith Flores Hernández

Planeación estratégica

Dr. Ernesto Alcántar Luna
Dr. Roberto López Espinosa

Relaciones internacionales

Dr. Haiko Nellen Hummel
Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Investigación clínica

Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez
Dra. Esperanza Martínez Abundis

Educación Médica

Dr. Francisco Rafael Anaya Gómez
Dr. Alejandro Arce Salinas

Enlace legislativo

Dr. Heriberto Martínez Camacho
Dr. Alejandro Cárdenas Cejudo

Gestión de calidad

Dr. Héctor Aguirre Gas
Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Peritaje y Servicio Socail Profesional

Dr. Rubén Antonio Gómez Mendoza
Dr. Germán Vargas Ayala

Ética y Bioética Médica

Dra. María del Carmen Cedillo Pérez
Dra. María Antonieta Calderón Márquez

Fotografía de portada: En esta ilustración de Giuseppe Guidicini –Vestiar, usi, costumi di Bologna, 1818– se muestra la preparación comunal, a finales del siglo XVIII, de suficientes lotes de triaca para el uso de una ciudad entera. Biblioteca Comunal del Archiginnasio, Bolonia.

Volumen 27
julio-agosto, 2011

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

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

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Roma Color, S.A. de C.V. Pascual Orozco No. 70 Col San Miguel, C.P. 08650 Deleg. Iztacalco, México D.F.

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.



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 323 ¿Certificación de la educación médica continua?
Alberto Lifshitz
- 325 Inercia clínica
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 327 Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali
José-Manuel Avendaño-Reyes, Miguel Bernardo Romero, María-Elena Marín-Fragoso, Marco Souza-Vázquez, Héctor Acosta-Valle, Hiram Jaramillo-Ramírez
- 333 Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium muciloide (Plantago)* en población mexicana
Rebeca Camacho Trujillo, Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Mario González de la Parra
- 343 Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral
Oscar Castañeda-Sánchez, Sergio Figueroa-Sauceda, Vianey Aguilar-Zepeda

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 349 Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica?
Viridiana Blas-Soto, Jorge Blas-Macedo
- 356 Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria
Ernesto Alcántar-Luna, Raúl Carrillo-Esper, Martín Alberto Herrera-Cornejo, David Jaimovich, Luis López-García, Marco Antonio Ramos-Corrales, Julián Enrique Valero Rodríguez, Isaac M Vázquez Delgado, Asisclio Villagómez Ortiz, Jorge Aldrete Velasco, Diego Armando Luna Lerma, Lilia Cote Estrada, Jorge Alfonso Pérez-Castro
- 370 La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica
Lina Marcela Barranco Garduño, Juan Carlos Neri Salvador, Héctor León Molina, Miriam del Carmen Carrasco Portugal, Francisco Javier Flores Murrieta, Selene Isabel Patiño Camacho
- 378 Hipertensión metabólica: una realidad en México
Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal

EDITORIAL

- 323 Certification of continuing medical education?
Alberto Lifshitz
- 325 Clinical inertia
Manuel Ramiro H.

ORIGINAL ARTICLES

- 327 Prevalence of anti-VacA and anti-CagA antibodies in patients with dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection and its association with peptic ulcer and neoplasia in the population of Mexicali General Hospital
José-Manuel Avendaño-Reyes, Miguel Bernardo Romero, María-Elena Marín-Fragoso, Marco Souza-Vázquez, Héctor Acosta-Valle, Hiram Jaramillo-Ramírez
- 333 Prevention of gastrointestinal side effects of orlistat prescription with concomitant *Psyllium muciloide (Plantago)* in Mexican population
Rebeca Camacho Trujillo, Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Mario González de la Parra
- 343 Prognostic value of neurological scale for assessment of cerebral vascular disease
Oscar Castañeda-Sánchez, Sergio Figueroa-Sauceda, Vianey Aguilar-Zepeda

REVIEW ARTICLES

- 349 Intrahospitalary hypernatremia. A quality indicator of medical care?
Viridiana Blas-Soto, Jorge Blas-Macedo
- 356 Clinical practice guidelines for prophylaxis and management of thromboembolic disease in hospitalized patients, based on measurable indicators of hospital quality
Ernesto Alcántar-Luna, Raúl Carrillo-Esper, Martín Alberto Herrera-Cornejo, David Jaimovich, Luis López-García, Marco Antonio Ramos-Corrales, Julián Enrique Valero Rodríguez, Isaac M Vázquez Delgado, Asisclio Villagómez Ortiz, Jorge Aldrete Velasco, Diego Armando Luna Lerma, Lilia Cote Estrada, Jorge Alfonso Pérez-Castro
- 370 The population pharmacokinetics and its relevance in therapeutics
Lina Marcela Barranco Garduño, Juan Carlos Neri Salvador, Héctor León Molina, Miriam del Carmen Carrasco Portugal, Francisco Javier Flores Murrieta, Selene Isabel Patiño Camacho
- 378 Metabolic hypertension: a reality in Mexico
Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal

CASOS CLÍNICOS

- 385 **Dengue fatal: reporte de cuatro casos en Nayarit, México**
Carlos S. Ron Guerrero, Ana Lucía Ron Magaña
- 390 **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain-Barré: reporte de un caso**
Raúl Carrillo Esper, Michael Wasung de Lay, Joana Balderas Juárez, Abel Fuentes Venegas, Jesús Ojino Sosa García, Elvira Castro Martínez
- 393 **Ascitis quillosa secundaria a pericarditis constrictiva crónica idiopática. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Juan Carlos Hernández Santos, Angélica Solano Ramírez, Aurora Garzón García, Ana Pérez Villalva
- 399 **Asociación de Marfan-Poland. Reporte de un caso**
Verónica Olvera Sumano, Mariano Miguel Guerra, Gerardo Pérez Bustamante, Eduardo Revilla Rodríguez, Miguel Ángel Jiménez Santiago, Héctor Muñoz Arneiro, María del Rocío Ruiz Olivera
- 403 **Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Hiram Jaramillo Ramírez, Miguel Ángel Morales, María Elena Marín
- 406 **Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía**
María Guadalupe Castro Martínez, Antonio Molina Corona, José Manuel Martínez Martínez, Víctor Efrén Gallardo Cabrera, María Gabriela Liceaga Craviotto

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 411 **En pro de una narrativa médica y de la lectura de narraciones médicas**
Herlinda Dabbah

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 413 **Oliver Sacks. Migraña.**
- 414 **Jorge Volpi. Leer la mente. El cerebro y el arte de la ficción**
Manuel Ramiro H.

415 CARTA AL EDITOR

CLINICAL CASES

- 385 **Fatal dengue. Report of four cases in Nayarit, Mexico**
Carlos S. Ron Guerrero, Ana Lucía Ron Magaña
- 390 **Syndrom of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and Guillain-Barré syndrome: a case report**
Raúl Carrillo Esper, Michael Wasung de Lay, Joana Balderas Juárez, Abel Fuentes Venegas, Jesús Ojino Sosa García, Elvira Castro Martínez
- 393 **Chylous ascites secondary to chronic idiopathic constrictive pericarditis. A case report and literature review**
Juan Carlos Hernández Santos, Angélica Solano Ramírez, Aurora Garzón García, Ana Pérez Villalva
- 399 **Marfan-Poland Association. Case report**
Verónica Olvera Sumano, Mariano Miguel Guerra, Gerardo Pérez Bustamante, Eduardo Revilla Rodríguez, Miguel Ángel Jiménez Santiago, Héctor Muñoz Arneiro, María del Rocío Ruiz Olivera
- 403 **Kikuchi Fujimoto disease. A case report and literature review**
Hiram Jaramillo Ramírez, Miguel Ángel Morales, María Elena Marín
- 406 **Amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity and literature review**
María Guadalupe Castro Martínez, Antonio Molina Corona, José Manuel Martínez Martínez, Víctor Efrén Gallardo Cabrera, María Gabriela Liceaga Craviotto

OPINION ARTICLE

- 411 **Towards a medical narrative and the reading of medical narratives**
Herlinda Dabbah

THE INTERNIST'S CORNER

- 413 **Oliver Sacks. Migraine**
- 414 **Jorge Volpi. Read the mind. The brain and the art of fiction**
Manuel Ramiro H.

415 LETTER TO THE EDITOR

Los huesos son un órgano fundamental y merecen lo mejor

90

11

0

3.9mm 99m

Exposición:300s 128x128 Pix:3.9mm 99m Technetium

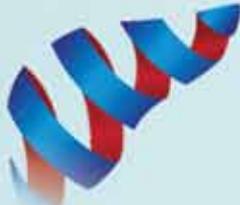
O.A.D

%

74

Síguenos:  

Con los equipos de gammagrafía y una nueva máquina SPECT-CT, Medicina Nuclear de Médica Sur le da el mejor apoyo para su diagnóstico y tratamiento oncológico



NO PERMITA QUE EL DETERIORO HEPÁTICO AVANCE



Legalon[®]
Silimarina

Única SILIMARINA estandarizada

Legalon[®]

PREVENCIÓN^{1,2}

- NASH
- Síndrome Metabólico
- Hepatitis Medicamentosa (polimedicados)
- Hepatopatía Alcohólica

Dosis: 70 mg 3 veces al día

Legalon[®]

TRATAMIENTO COADYUVANTE^{1,2}

- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Amanita phalloides
- Único autorizado para el tratamiento de Hepatitis C (Orphan drugs)³

Dosis: 140 mg 3 veces al día

**ÚNICA
SILIMARINA
ESTANDARIZADA**

Seleccionado por el **NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH**
para todos sus estudios clínicos. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=silimarina>)



1. Hake Nancy Marwan, Hake Farouk, Majeed Huda Mohamed Fahmy. Silibinin Modulates Chaperone-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in rats. Journal of Electroanalytical and Medicinal Biology, Vol 30, No 6, November 2006, pp 555-561.
2. Wellington K, Jara B (2007) Silibinin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. Bio Drugs 15: 465-480
3. Legalon[®] (s) Orphan drug designated by EMA, Committee for Orphan Medical Products (COMOP) (December 17/2005)

Legalon[®] Hepatoprotector que concentra más beneficios para sus pacientes

¿Certificación de la educación médica continua?

Alberto Lifshitz

Si se acepta que el médico es un eterno estudiante tiene que reconocerse que el ciclo educativo más largo -y probablemente el más importante- es el de la llamada educación continua. La etapa formativa, que incluye la licenciatura y acaso la especialización, dura en promedio unos diez años; en cambio, la que es objeto de la educación continua suele durar unos treinta años. Por otro lado, la época formativa suele tener una estructura pedagógica más o menos formal, mientras que la educación médica continua abarca una variedad de actividades, formales e informales, pero poco estructuradas en un plan concreto y para propósitos vitalicios de reforzar la competencia profesional. En otras palabras, la educación médica continua transcurre de manera un tanto aleatoria, con base en oportunidades que se van pescando, con actividades incidentales, no siempre como respuesta a necesidades personales identificadas, con calidad heterogénea, con impactos muy diversos y propósitos distintos.

Si se conceptualiza la educación médica continua como la que transcurre después de obtener el grado e independiente de nuevos grados, incluye desde luego cursos (de cualquier metodología didáctica: talleres, seminarios, monográficos, de actualización, capacitación), diplomados, congresos, encuentros, sesiones y cualquier otra actividad que no suponga la obtención de un grado académico. Algunos expertos han propuesto que se substituya por “desarrollo profesional continuo” destacando su propósito de vincularlo con el progreso personal. Igualmente se han propuesto adjetivos distintos tales como continuada y permanente, pero ninguno de ellos resulta correcto, incluso el de educación continua. También se ha denominado “formación” continua, pero es mejor reservar este término para los procesos que culminan con la obtención de un perfil específico del egresado.

Pero la heterogeneidad no solo se refiere a la variedad de actividades sino a la de propósitos. En el mejor de los casos pretende propiciar ciertos aprendizajes que ayuden a los participantes a desarrollar mejor sus actividades profesionales, pero no es raro que traten solo de ostentar un cierto conocimiento, promover algún producto o servicio, o inducir una cierta conducta prescriptiva. La calidad educativa es también heterogénea, y la promoción y los incentivos se han pervertido en el sentido de que muchos se han convertido en fines. Favorecer la asistencia a los eventos mediante diplomas, regalos o puntos curriculares suele propiciar tan solo el interés por la consecución de los incentivos sin alcanzar lo que se incentiva. En otras palabras, si los diplomas, obsequios y puntos curriculares eran medios para alcanzar el aprendizaje, terminan buscándose pero eludiendo el aprendizaje. Una prueba es lo que se observa en los congresos en que los asistentes están en la exposición comercial haciendo fila para recibir un obsequio si acceden a hacer el ridículo mientras que las salas de presentación están desiertas. Iguales filas se hacen para recibir las constancias. Todo esto parece indicar que la educación continua requiere regulación.

Una experiencia interesante es la que ha tenido CONAMEGE (Comité Normativo Nacional de Medicina General). Este es un comité conformado por miembros de la Academia Nacional de Medicina, de la Academia Mexicana de Cirugía y del Consejo Nacional de Certificación en Medicina General que tiene como órgano asesor a AMFEM (Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina) y que tiene el propósito de regular la certificación de los médicos generales, a la manera en que lo hacen los Consejos de Especialidad. La certificación de los médicos generales la otorga el Consejo una vez que los aspirantes aprueban un examen que cada día está mejor hecho técnicamente. Pero la renovación de tal certificación (rectificación) cada cinco años se puede obtener presentando las constancias de haber participado

en suficientes actividades de Educación Médica Continua; sin embargo, solo tienen valor para este propósito las actividades educativas que tienen el aval de un subcomité de educación continua del propio CONAMEGE, y este aval depende de que el evento se registre y llene ciertos estándares académicos y éticos en su planeación y en su ejecución, dado que se envían supervisores a constatar que el evento se desarrolla conforme a lo planeado y aprobado.

Ciertamente reproducir esta práctica en cada uno de los eventos educativos es imposible pues literalmente son miles de ellos los que se desarrollan semanalmente y no se cuenta con una estructura ni un organismo capaz de llevar a cabo una verificación de estas características.

Por ello se ha propuesto una forma alternativa consistente en certificar a los proveedores de la educación médica continua, y aleatoriamente supervisar algunos los cursos que organizan.

La certificación conforma hoy en día una tendencia muy clara. Por una parte se certifican productos (como los especialistas egresados de los cursos), escuelas, hospitales, procesos, programas, de modo que no resulta extraño que ahora se dirija a los proveedores. Se trata de garantizarle a la sociedad que llenan los estándares técnicos y éticos, y podría ser el inicio para poner cierto orden en el complicado tema de la educación médica continua en México.

• Biotecnología Aplicada •

Úlcera de Pie Diabético



Heberprot-P[®] 75

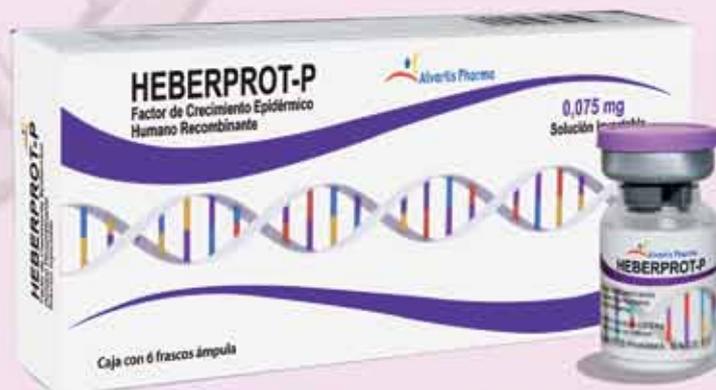
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO

- **SOLUCIÓN EFICAZ A UNA NECESIDAD MÉDICA NO CUBIERTA***
- **ÚNICO TRATAMIENTO CLÍNICAMENTE COMPROBADO***
- **EVITA EL RIESGO DE AMPUTACIÓN***

CALL CENTER:

**01800-8380-244
01800-8370-506**

**D.F:
5336-9132
5658-5098**



Reg. No. 112M 2010 SSAIV

**Alvartis Pharma[®]**

www.alvartispharma.com.mx
www.heberprot-p.com.mx

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA MÉDICOS

BIBLIOGRAFÍA: 1) Heberprot-P: antecedentes experimentales y usos farmacológicos. Jorge Buitrago. Biotecnología Aplicada 2010; Vol.27; No.2 pag. 81-87(2) Treatment and recovery of Wagner 2 diabetic foot with Heberprot-P José Fernández Monteján, Carlos Arriola, Lizzy Santesteban. Biotecnología Aplicada 2010; Vol.27; No.2 pag. 113-115. 2) Uso de Heberprot-P cambiar conducta quirúrgica en el pie diabético? José I Fernández Monteján y Lizzy Santesteban. Biotecnología Aplicada 2010; Vol.27; No.2 pag. 174-184
Alvartis-Codepage No. 113300202C0241

Inercia Clínica

Manuel Ramiro H.

El concepto de inercia clínica fue descrito originalmente por Phillips,¹ lo utilizó para describir la falta de cambios terapéuticos ante la respuesta inadecuada a alteraciones asintomáticas, como los de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus. El manejo de problemas asintomáticos tiene particularidades, en ocasiones difíciles de enfrentar. El que no existan molestias que obliguen o conduzcan a un tratamiento sintomático o en los que se busque la solución de un riesgo inminente, hace necesario que se tenga que conceptualizar el riesgo a mediano y largo plazo. Esta conceptualización es necesario que se realice tanto por el médico como por el paciente, la responsabilidad de que el paciente lo haga es, cuando menos en parte, del médico.

El análisis de la inercia clínica ha sido motivo de interés de muchos grupos pero los dedicados a medicina familiar, medicina de primer contacto y los médicos generales se han interesado en ello.² Como los internistas participamos de manera frecuente en el manejo presintomático de estas alteraciones puede resultar de interés la reflexión sobre este concepto.

La medicina tradicionalmente ha estado enfocada a la solución de alteraciones que ocasionan molestias, la solución de estas ha sido el motivo fundamental de las acciones médicas; sin embargo, es cada vez más claro que muchos de los padecimientos se gestan desde periodos asintomáticos y que las modificaciones de estas alteraciones durante estos periodos asintomáticos pueden resultar en mejores resultados en morbilidad, mortalidad y calidad de vida, y en disminución de los costos de atención.

Han quedado establecidos los niveles de tensión arterial que en los pacientes hipertensos permiten la disminución de la mortalidad y morbilidad cardiovascular, también las cifras de colesterol HDL que permiten un riesgo cardiovascular menor y, como ciertos valores de glucemia y de

hemoglobina glicada señalan un mejor control y menores riesgos de complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2. El que persistentemente no se consigan estas metas y no se desencadenen modificaciones terapéuticas es lo que se conoce ahora como inercia clínica.

Las causas de la inercia clínica pueden ser diversas pero están fundamentalmente constituidas por la falta de adiestramiento del médico para conseguir las metas terapéuticas, también puede ser secundaria a la falta de interés para obtenerlos, otra posibilidad es el que el médico no consiga transmitir al paciente la importancia que tiene obtener las metas en bien de mejorar los riesgos a mediano y largo plazo, esto último incluye la falta de apego terapéutico a las medidas farmacológicas y a las no farmacológicas que incluyen los cambios en el estilo de vida, que para conseguir resultados en estos casos resultan fundamentales. Un déficit en la organización de los servicios también puede ser la causa. Aunque existan guías y reglamentos acerca de las metas en estos casos, la consulta despersonalizada, la imposibilidad de dedicar un tiempo adecuado a la consulta del paciente y otras pueden ser el origen de la inercia clínica.

La inercia clínica está constituida, fundamentalmente, por la falta de respuesta del médico ante el fracaso para obtener las metas deseadas, las que disminuyen los riesgos, en las enfermedades asintomáticas.

La solución puede fundamentarse en una organización adecuada de los servicios, la supervisión y, sobretodo, la educación continuada del problema específico. Parece ser que la correspondencia individualizada con base en los resultados específicos es la que mejores resultados consigue.^{3,4} Esto se puede lograr por vía electrónica o no pero siempre se debe procurar hacerlo a través de mensajes breves, personalizados y puntuales sobre la situación específica.

Desde luego, siempre habrá que individualizar y personalizar las medidas terapéuticas, para tratar de evitar las

complicaciones que con el tratamiento pueden suceder y no buscar resultados sin observar los resultados sobre el paciente. Un artículo reciente invita a meditar sobre ello.⁵ En él se comenta cómo existen mayores complicaciones en los pacientes que reciben tratamiento *intensivo* frente a los que lo reciben *estándar* en la hipertensión arterial sin obtenerse mejores resultados cuando se consiguen cifras menores a las recomendadas. En el artículo también se comenta cómo el tratamiento hipolipemiante se hace de manera intensiva como manejo de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular a pesar de los pobres resultados que se obtienen. Frente a la inercia terapéutica encontramos con frecuencia la polifarmacia que se administra especialmente a pacientes mayores. Seguramente lo que habrá que realizar en cada caso es ajustar la prescripción de cada paciente a metas específicas no prescribiendo en busca de efecto placebo o acciones no comprobadas ni dejar de ajustar los medicamentos atribuyendo la falta

de respuesta a la falta de apego de nuestros pacientes o menos, aun a desinterés en la búsqueda de resultados deseables o incluso importantes.

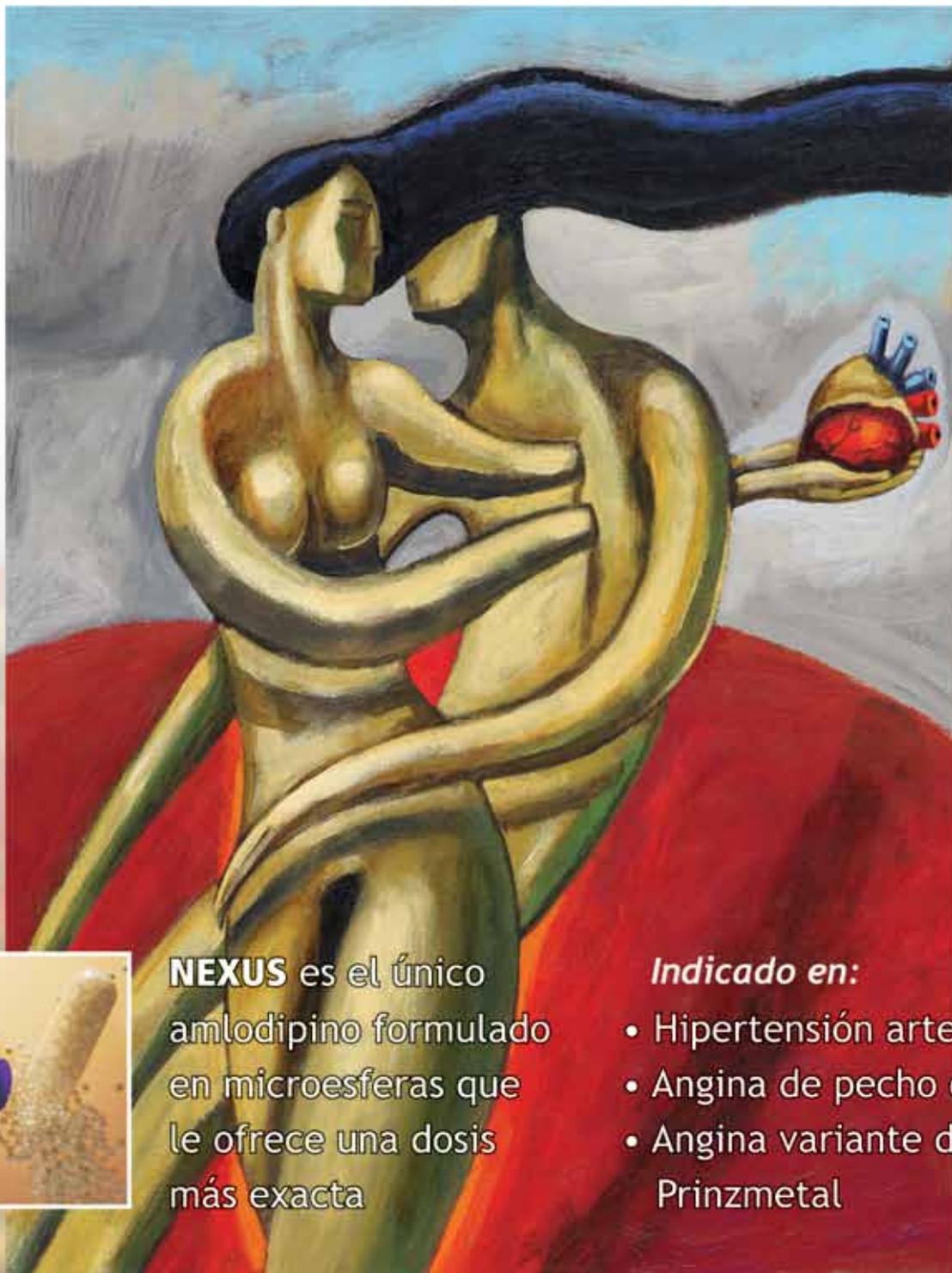
REFERENCIAS

1. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, et al. What is Clinical Inertia? *Ann Intern Med* 2001;135:825-834.
2. Ceitlin J. Inercia clínica: otra cara del fracaso terapéutico. Evidencia. Actualización en la práctica ambulatoria 2004;6(4):98-100.
3. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians practice. *N Engl J Med* 1993;329:1271-1273.
4. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274:700-705.
5. Giugliano D, Esposito K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA* 2011;305(15):1591-1592.



NEXUS[®]

Alta selectividad vascular



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

Indicado en:

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

 IPAL

Senosiain[®]

Yuredol*

Movilidad Total

**Brinda relajación
muscular y analgesia**

*GROSSMAN**

Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali

José Manuel Avendaño Reyes,* Miguel Bernardo Romero, ** María Elena Marín Fragoso,***
Marco Souza Vázquez,**** Héctor Acosta Valle,¹ Hiram Jaramillo Ramírez **

RESUMEN

Antecedentes: la existencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia se ha correlacionado con neoplasia o enfermedad ulcerosa péptica.

Objetivo: determinar la prevalencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con dispepsia, úlcera o neoplasia.

Material y método: estudio observacional, transversal y comparativo efectuado en pacientes de la consulta externa y hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali con dispepsia para procedimiento endoscópico. Se midieron los anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes a quienes se realizó endoscopia del tubo digestivo alto y se correlacionó con enfermedad ulcerosa péptica y neoplasia. Se determinaron, la media y desviación estándar de los valores de IgG contra CagA y VacA y se compararon los grupos con pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con la distribución normal de las poblaciones.

Resultados: se incluyeron 41 pacientes con dispepsia y clo-test positivo. Tres pacientes resultaron con anti-VacA positivo y uno con anti-CagA positivo. Ninguno de los pacientes con títulos positivos de anticuerpos tuvo lesiones endoscópicas de enfermedad ulcerosa o neoplasia.

Conclusión: la probabilidad de tener úlcera gástrica, duodenal o neoplasia con títulos positivos de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA del *Helicobacter pylori* en la población atendida en el Hospital General de Mexicali por dispepsia es prácticamente nula.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, anti-VacA, anti-CagA, úlcera duodenal, úlcera gástrica.

ABSTRACT

Background: the correlation between the presence of anti-CagA antibodies and anti-VacA antibodies in patients with *Helicobacter pylori* and dyspepsia, neoplasia or peptic ulcer disease. We studied the prevalence of antibodies for anti-CagA and anti-VacA in patients with dyspepsia and the presence of peptic ulcer or neoplasia

Material and methods: Patients with dyspepsia from hospitalization and outpatient care of the Mexicali General Hospital where included for the realization of upper endoscopic study. Levels of anti-CagA and VacA were measured, and it was correlated with the presence of neoplasia or peptic ulcer disease. We calculated mean and ED for the levels of IgG against CagA and VacA, parametric and no parametric tests were done to compare groups, according to the normal distribution of the population.

RESULTS: A total of 41 patients with dyspepsia and clo-test positive were included. Three patients had a positive anti-VacA protein, and one positive for CagA. None of the patients with positive antibodies had endoscopic peptic ulcer disease or neoplasia.

Conclusion: The possibility of having a gastric, duodenal ulcer or neoplasia with positive antibodies against the VacA and CagA protein for *Helicobacter pylori*, in the population with dyspepsia in Mexicali General Hospital is practically null.

Key words: *Helicobacter pylori*, Anti-VacA, Anti-CagA, Duodenal Ulcer, Gastric Ulcer.

* Jefe del servicio de endoscopia.

** Médico internista.

*** Médico residente de Medicina Interna.

**** Médico patólogo.

Hospital General de Mexicali, BC. México.

¹ Laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina Mexicali, UABC.

Recibido: 5 de enero de 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Avendaño-Reyes JM, Bernardo-Romero M, Marín-Fragoso ME, Souza-Vázquez M, Acosta-Valle H, Jaramillo-Ramírez H. Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali. Med Int Mex 2011;27(4):327-332.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez. Calle del Hospital sin número, Centro Cívico. Mexicali 21000, Baja California. México. Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx

www.nietoeditores.com.mx

Desde su descripción original por Warren y Marshall, en 1983, *Helicobacter pylori* sigue siendo motivo de controversia en la bibliografía internacional, en lo que respecta a su patogenia en gastritis, enfermedad ácido-péptica y malignidad gástrica. La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* origina la infección bacteriana más frecuente en el mundo, que es la principal causa de enfermedades gastrointestinales en humanos.¹

La infección por *Helicobacter pylori* es más común en los países en vías de desarrollo; sin embargo, los pacientes con esta infección no suelen manifestar condiciones clínicamente significativas, como la úlcera péptica.² Esto ha promovido la investigación del papel de las condiciones de la bacteria y del hospedero que favorezcan el desarrollo de condiciones clínicas.³ Esta bacteria gramnegativa se vincula con las causas de la úlcera duodenal y gástrica, maltoma y adenocarcinoma gástrico. Las investigaciones recientes han revelado que *Helicobacter pylori* tiene un “islotte” de genes que intervienen en la patogénesis del daño a la mucosa gástrica. En ese islotte de 27 genes se encuentra el gen CagA, que codifica la proteína A del gen asociado con la citotoxicidad o CagA. Aunque se desconoce la función exacta de esta proteína, en la actualidad se utiliza como un marcador de virulencia. En otro locus se encuentra el gen VacA, que expresa el producto A del gen asociado con la vacuolización de células del epitelio gástrico.^{4,5}

La coexistencia de estos genes de *H. pylori* se ha asociado con incremento de la enfermedad ácido péptica, aunque con resultados discordantes entre estudios. En Europa se ha identificado mayor seroprevalencia de CagA en pacientes con úlcera gastroduodenal, que en los que padecen dispepsia no ulcerosa.^{6,7} En estudios realizados en países de Asia no han encontrado diferencias en la prevalencia de anti-CagA entre este grupo de pacientes.⁸

En un estudio previo, realizado en el Noreste de México se observó que los pacientes con *H. pylori* CagA+ éste se relacionaba con mayor frecuencia con enfermedad ulcerosa péptica que los pacientes infectados con CagA- (77.8 vs 43.2%).¹¹

Helicobacter pylori es una bacteria de forma espiral, que se encuentra en la capa mucosa o adherida al epitelio de la mucosa gástrica. Los estudios serológicos retrospectivos y prospectivos han demostrado que la incidencia de *Helicobacter pylori* aumenta con la edad. En los países industrializados se detecta poco en individuos menores de

20 años de edad, mientras que en las naciones en vías de desarrollo la incidencia en niños de diez años es superior a 50%, situación que se correlaciona con la incidencia del microorganismo infectante y malas condiciones sanitarias. *Helicobacter pylori* se trasmite por vía oral o fecal-oral y se ha demostrado una alta incidencia de la infección en los padres de niños sintomáticos, en comparación con los padres de niños serológicamente negativos que sugiere, altamente, la transmisión intrafamiliar.²⁰

El único huésped de *Helicobacter pylori* es el hombre y, si bien se ha encontrado en otros mamíferos, sólo en los monos rhesus se ha asociado la gastritis. Desconcierta encontrar *Helicobacter pylori* en individuos sanos. La incidencia alcanza valores de 40%; sin embargo, a pesar de que no existan síntomas menos de 5% de esas personas tienen histología normal.²⁰

Helicobacter pylori causa más de 90% de las úlceras duodenales y más de 80% de las úlceras gástricas.^{16, 17} Antes de 1982, cuando se descubrió esta bacteria, algunos alimentos, la acidez gástrica y el estilo de vida se consideraban las causas principales de la enfermedad ulcerosa péptica. Antes, los pacientes requerían, a largo plazo, dosis altas de medicamentos para reducir los síntomas dispépticos y el daño a la mucosa gástrica como consecuencia de la acidez. Esos fármacos, como los bloqueadores H₂, no generaban una oportunidad para la curación permanente. Ahora se sabe que la mayor parte de esas lesiones son causadas por *Helicobacter pylori*. Los regímenes antibióticos apropiados pueden erradicar la infección con éxito en la mayoría de los pacientes, con desaparición completa de la inflamación de la mucosa y una oportunidad mínima para la recurrencia de las úlceras.^{17,18}

El papel de *Helicobacter pylori* en la aparición de neoplasias gástricas va en evidente aumento ya que esta bacteria se encuentra en 60% de los pacientes con carcinomas gástricos.¹⁷ Existen estudios que han mostrado asociación entre infección a largo plazo por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico. En la actualidad, se sabe que quizá *Helicobacter pylori* contribuye a estas dos condiciones y está casi comprobado que es un factor de riesgo para linfoma gástrico.^{18,19,20}

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente en el mundo, después del cáncer de pulmón. Aunque el número absoluto de estos casos aumenta cada año, sus tasas de incidencia han disminuido en forma constante en casi todo el mundo, durante las últimas décadas, por causas

aún desconocidas, pero quizá asociadas con la mejoría en la dieta, la conservación de los alimentos (refrigeración) y la disminución de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. La intervención de estos factores y quizá el suplemento con micronutrientes vitamínicos, son las mayores expectativas para prevenir el cáncer gástrico en el futuro.²¹

Toro Rueda y su grupo demostraron que la detección de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA de *Helicobacter pylori*, consumo de alcohol y tabaco, sexo masculino son factores asociados con la aparición de úlcera péptica. En el análisis multivariado se demostró que el sexo masculino y los anticuerpos son factores independientes para úlcera.²²

En un estudio realizado en Atenas se observó que la sensibilidad de un resultado serológico positivo para CagA en la detección de úlcera es de 94.4%, con especificidad de 85.9%, con un valor predictivo positivo de 79.1% y valor predictivo negativo de 96.5%.⁹

En México hay información sobre el tema. Bosques Padilla y sus colaboradores realizaron endoscopias en 261 pacientes con dispepsia, sin antecedentes de haber ingerido inhibidores de bomba de protones, antibióticos o ambos. Los autores confirmaron la correlación entre títulos positivos de anti-CagA, exclusivamente y la úlcera péptica o displasia-neoplasia. La seroprevalencia es de 50.8% comparada con estudios previos que reportan seroprevalencia de 67.8%, sin correlación entre títulos positivos de anti-CagA y cáncer gástrico.¹⁴

En este estudio se evaluó la prevalencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y se determinó su asociación con úlcera gástrica, úlcera duodenal y neoplasia.

MATERIAL Y METODO

Estudio observacional, transversal y comparativo efectuado en pacientes de la consulta externa y hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali con dispepsia para procedimiento endoscópico. Los resultados de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se reportan en proporciones o porcentajes. La comparación entre los grupos de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se realizará mediante la prueba de la ji al cuadrado o prueba de Fisher, según corresponda. Se calcularon las medias y desviación estándar de los valores de IgG contra CagA y

VacA y se estableció la comparación de los grupos con pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con la distribución normal de las poblaciones.

La dispepsia es cualquier dolor o molestia localizada en la parte central del abdomen superior y que puede estar asociado a una sensación de plenitud, saciedad precoz, distensión, eructos, náuseas y vómitos. El dolor de los hipocondrios (derecho o izquierdo) no se considera característico de la dispepsia.

De acuerdo con los criterios de Roma III para establecer el diagnóstico de dispepsia debe cumplirse lo siguiente:

1. Síntomas con duración mínima de seis meses, previo al diagnóstico, y permanecer durante tres meses.
2. Dispepsia persistente o recurrente.
3. Ausencia de enfermedades orgánicas (debe incluirse la realización de una endoscopia digestiva alta) que puedan explicar los síntomas.
4. Sin evidencia de que la dispepsia se alivia con la defecación o se asocia con cambios en la frecuencia o consistencia de las evacuaciones (para diferenciarla del síndrome del intestino irritable).

En los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica crónica no debe establecerse el diagnóstico de dispepsia funcional.

Obtener el consentimiento informado (Anexo I). Debe tomarse una muestra de sangre al momento de obtener una vía periférica, antes del procedimiento endoscópico.

Como premedicación de los procedimientos se indicará midazolam a dosis respuesta y xilocaína tópica en aerosol. Para los procedimientos se utiliza un endoscopio Evis Olympus GIF Type 130 con la fuente de luz Evis Olympus CLV-U20, un procesador de imagen Evis Olympus CV-100 y una pinza de biopsia Wilson-Cook GBF-2.5-160-5.

Hallazgos endoscópicos

Se definió como úlcera a la lesión excavada, mayor de 5 mm de diámetro, bordes definidos y cráter cubierto por fibrina de color blanco. La erosión se identificó como una lesión menor de 5 mm de diámetro, excavada o no, cubierta por fibrina. Se reportó gastritis no erosiva cuando se observaron lesiones eritematosas de 1 a 3 mm de diámetro, sin fibrina, ubicadas en el estómago.

Se colectaron dos biopsias de antro y 2 de del fundus. Para determinar *Helicobacter pylori* se analizaron me-

dante CLO-test de Kimberly-Clark y se consideraron positivas con el cambio de color del gel a un tono no amarillo, por ejemplo: rojo, rosado, fucsia o naranja oscuro. La prueba se consideró negativa cuando tuvo color amarillo en el gel 24 horas después. Otro método de detección *in vitro* de *Helicobacter pylori* fue Azutim Hp, que se consideró positivo cuando la coloración del líquido cambió a verde, azul y negativo con color naranja o amarillo. A las biopsias de antro y fundus de los pacientes con resultados positivos en CLO-test y en Azutim Hp, se les hizo estudio histopatológico en el Departamento de Patología de nuestro hospital. Ante la duda diagnóstica se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinciones especiales (Warthin-Starry), según la opinión del patólogo. La evaluación histológica del epitelio gástrico consideró los parámetros recomendados por el Sistema de Sydney.

La determinación de anticuerpos contra *H pylori* (anti-VacA y anti-CagA) se efectuó en el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California. La detección de IgG para *H pylori* por ELISA en suero de los pacientes mediante se realizó con el equipo de exámenes de Bio Check, Inc.

El procedimiento de lectura se efectuó por densidad óptica. La interpretación se dio de la siguiente manera:

Negativo = menos de 0.90

Ambiguo = 0.91 a 0.99

Positivo = mayor de 1.00

Todas las muestras se realizaron por duplicado. También se obtuvieron 12 muestras control de pacientes con síntomas de dispepsia y que resultaran Clo-test negativo.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con dispepsia referidos de la consulta externa para endoscopia, con o sin síntomas de alarma.
2. Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna con síntomas de alarma y con antecedentes de dispepsia.
3. Clo-test positivo en la biopsia gástrica durante la endoscopia.
4. Positivos para *Helicobacter pylori* en un estudio histopatológico.
5. Consentimiento para la muestra de sangre.
6. Adultos mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de gastrectomía parcial.
2. Embarazo.
3. Pacientes que hubieran recibido inhibidor de bomba de protones en los últimos dos meses previos al estudio endoscópico.
4. Pacientes con Clo-Test negativo en el momento de la endoscopia.
5. Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con antibióticos.
6. Pacientes que hubieran recibido tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*.
7. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y cáncer gástrico.
8. Pacientes que no den consentimiento informado.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no acepten la toma de muestra de sangre para estudio.
2. Pacientes que resulten con histología negativa para *Helicobacter pylori*.

RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes con dispepsia y Clo-test positivo. Los límites de edad estuvieron entre 21 y 81 años. El 68.3% (28) correspondió a pacientes de sexo femenino. En 8 pacientes (19.5%) el procedimiento endoscópico resultó normal; en tres con úlcera duodenal (7.3%) y en cuatro con úlcera gástrica, de los que uno estaba complicado con estenosis pilórica (9.7% del total de pacientes); 21 (51%) resultaron con algún tipo de gastritis (erosiva o no erosiva); los cinco pacientes restantes tuvieron hallazgos endoscópicos compatibles con hernia hiatal, várices esofágicas y hemorragias subepiteliales. Se perdieron los datos de una paciente.

En cuanto a la correlación entre concentraciones de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA, hallazgos endoscópicos normales, úlcera gástrica, duodenal o neoplasia se obtuvo lo siguiente:

- a) En tres pacientes se reportó VacA positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. El reporte de endoscopia confirmó que se trataba de gastritis no erosiva.
- b) Se reportó en 1 paciente CagA positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. El reporte de endoscopia confirmó gastritis no erosiva.

- c) El promedio de concentraciones de anti-CagA en pacientes con endoscopia normal fue de 0.207 ± 0.20 (reportado negativo).
- d) El promedio de concentraciones anti-VacA en pacientes con endoscopia normal fue de 0.198 ± 0.14 (negativo).
- e) El promedio de concentraciones de anti-CagA en los tres pacientes con úlcera duodenal fue de 0.228 y de 0.252 en los cuatro pacientes con úlcera gástrica.
- f) El promedio de concentraciones de anti-VacA en los tres pacientes con úlcera duodenal fue de 0.133 y de 0.331 en los cuatro pacientes con úlcera gástrica.
- g) Al comparar el promedio entre grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$ [VacA normal y úlcera duodenal]; $p=0.12$ [VacA normal y úlcera gástrica]; $p=0.43$ [CagA normal y úlcera duodenal]; $p=0.34$ [CagA normal y úlcera gástrica]).

En cuanto a la correlación entre concentraciones de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA y hallazgos histopatológicos de úlcera gástrica, duodenal o neoplasia se obtuvo lo siguiente:

- a) En los tres pacientes con resultado positivo de títulos anti-VacA y endoscopia sin úlcera o neoplasia, se reportaron como hallazgos histopatológicos gastritis crónica, en dos de ellos actividad moderada de *Helicobacter pylori* sin metaplasia según el sistema de Sydney.
- b) En un paciente se reportó CagA positivo sin evidencia endoscópica de úlcera o neoplasia; el hallazgo histopatológico fue de gastritis crónica y actividad leve de *Helicobacter pylori* sin metaplasia, según el sistema de Sydney.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la probabilidad de tener úlcera gástrica, duodenal o neoplasia con títulos positivos de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA de *Helicobacter pylori* en la población atendida en el Hospital General de Mexicali por dispepsia no estudiada es prácticamente nula. Es importante recalcar que existen limitantes, una de ellas es el número de pacientes incluidos; sin embargo, la explicación de esto se encuentra en los criterios de inclusión. La mayoría de los pacientes que acude al

servicio de Endoscopia del Hospital General de Mexicali, lo hace después de recibir tratamiento con inhibidores de bomba de protones como parte de automedicación o de tratamientos formales prescritos por un médico. Al ser esto un criterio de exclusión, el número de participantes se reduce. El segundo obstáculo para incluir a los pacientes en el estudio fue un resultado positivo en la prueba rápida de *Helicobacter pylori* (Clo-test o Azutim Hp) y, por último, el consentimiento del paciente para participar en el estudio.

A pesar de estas limitantes, vale la pena señalar que el resultado del estudio debe ser considerado puesto que se trata de pacientes en los que se depuraron los factores que pudieron confundir o manipular los resultados y, por ende, las conclusiones. Sin duda alguna, se requiere una población mayor de estudio para demostrar si existe correlación entre dispepsia, títulos positivos de anticuerpos VacA y/o CagA y hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia.

REFERENCIAS

1. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al.. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci 1993; 90:5791-5795.
2. Ender Serin, Uður Yilmaz, Ganiye Künefecı, Birol Özer, et al. Serum positive cagA in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey. World J Gastroenterol 2003;9(4):833-835.
3. Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori*-associated disease? Gastroenterology 1997; 113(Suppl 6): S15-S20.
4. Cover TI, et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. J Biol Chem 1994; 269:10566-10573.
5. Dixon M and the participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. American Journal of Surgical Pathology 1996;20(10):1161-1181.
6. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, et al. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. J Clin Pathol 1998; 51:55-56.
7. Jenks PJ, Megraud F, Labigne A. Clinical outcome after infection with *Helicobacter pylori* does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island. Gut 1998; 43:752-758
8. Yang JC, Wang TH, Wang HJ, Kuo CH, et al. Genetic analysis of the cytotoxin-associated gene and the vacuolating toxin gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. Am J Gastroenterol 1997;92:1316-1321
9. Ender Serin, Uður Yilmaz, et al. Serum positive CagA in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey. World J Gastroenterol 2003; 9(4):833-835.

10. Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995;123:260-268.
11. Bosques-Padilla FJ, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* Prevalence in Symptomatic Patients in Northeastern Mexico with the Rest of the Country: Its Association with Gastrointestinal Disease. *Archives of Medical Research* 2003;34:60-63.
12. Graham D, Lew G, Klein P, Evans D, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Int. Med* 1992;116:105-108.
13. Graham DY. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem [Editorial]. *Am J Gastroenterol* 1994;89:469-472.
14. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, et al. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1999;11(7):721-726.
15. Manjunath SM, Desai ND, Alejandro J, Patil S, et al. Can anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies be used to select patients with dyspepsia for gastroscopy? 2006 Jul-Sep; 27(3):122-6.
16. Marshall BJ, Warren JR Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-4.
17. NIH Consensus Conference Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.
18. Theodore Rokkas, et al. Serologic detection of CagA positive *Helicobacter pylori* strains predicts the presence of peptic ulcer in young dyspeptic patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:511-5.
19. Toro Rueda C, Garcia-Samaniego J, Casado Fariñas I, Rubio Alonso M, Baquero Mochales M. Clinical importance of the CagA and VacA proteins and of the host factors in the development of peptic ulcer in patients infected by *Helicobacter pylori*. 2003 Sep; 203(9):430-3
20. Tummuru MKR et al. *Infect Immun* 1993; 61:1799-809. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production.
21. Yusuf Erzin, Sibel Altun et al. *World J Gastroenterol* 2006 November 14; 12(42): 6869-6873. Analysis of serum antibody profile against H pylori VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer

Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium muciloide (Plantago)* en población mexicana

Rebeca Camacho Trujillo,* Alberto de Lago Acosta,** Miguel Gerardo Parada Tapia,**
Mario González de la Parra**

RESUMEN

Antecedentes: los efectos gastrointestinales de los fármacos, derivados de su mecanismo de acción, pueden ser causa de abandono del tratamiento; algunos inconvenientes, por ejemplo del orlistat, pueden reducirse de manera importante si se toman junto con una fibra. **Objetivos:** determinar si los eventos adversos gastrointestinales inducidos por el orlistat se prevén o mitigan con la ingestión concomitante de *Psyllium plantago* y medir la frecuencia de eventos gastrointestinales y el tratamiento conjunto, o no, de *Psyllium plantago* durante 12 meses.

Material y método: estudio comparativo de cuatro brazos paralelos, diseño factorial 2 por 2, experimental, longitudinal, prospectivo, abierto, de fase IV. Se estudiaron 120 pacientes de uno y otro sexo, entre 18 y 60 años, con IMC mayor de 27 kg/m² tratados, al azar, con orlistat con o sin *Psyllium* durante 12 meses. Las dosis de orlistat fueron: 60 o 120 mg cada 8 h y en quienes recibieron *Psyllium* fue de 6 g disueltos en agua, cada 8 h. Cada mes se cuantificaron los eventos adversos (defecaciones, heces blandas, líquidas o esteatorrea, flatulencia, mancha aceitosa, urgencia e incontinencia fecal).

Resultados: agregar *Psyllium* al esquema de tratamiento con orlistat reduce significativamente la media de urgencia fecal (sin *Psyllium* [10.6], con *Psyllium* [3.8]), independientemente de la dosis de orlistat. El *Psyllium* también reduce significativamente las medias de mancha oleosa y heces líquidas, sobre todo con la dosis de 120 mg: mancha oleosa (sin *Psyllium* [49.7], con *Psyllium* [16.5]) y heces líquidas (sin *Psyllium* [33.5], con *Psyllium* [4.5])

Conclusiones: los resultados sugieren que la administración concomitante de *Psyllium plantago* protege a los pacientes de los eventos adversos gastrointestinales: urgencia fecal, mancha oleosa y heces líquidas. El efecto protector de *Psyllium* parece ser predominante para la dosis de 120 mg de orlistat en los casos de mancha fecal y heces líquidas.

Palabras clave: orlistat, *Psyllium plantago*, concomitante, prevención, eventos adversos gastrointestinales.

ABSTRACT

Background: Some patients stop treatment with orlistat because of the hassle of gastrointestinal effects, but is now known that adding a fiber can reduce such problems significantly.

Objectives: To determine whether the gastrointestinal side effects induced by orlistat may be prevented or mitigated by the concurrent use of *Psyllium plantago* and determine the frequency of gastrointestinal effects inherent in the use of orlistat and management related or not of psyllium for 12 months.

Design: Comparative study of 4-arm parallel, factorial design 2 to 2, experimental, along, prospective, open-label Phase IV. 120 Patients of both sexes between 18 and 60 years with BMI > 27 kg/m², randomized treatment with orlistat, with or without psyllium for 12 months. The dosage of orlistat was 60 or 120 mg every 8 hours and who received 6 g psyllium was dissolved in water every 8 h. We quantified each month gastrointestinal side effects inherent in the use of orlistat (number of stools, loose stools, liquid or steatorrhea, flatulence, oily spotting, fecal urgency and incontinence).

Results: We found that administration of psyllium significantly reduced the mean fecal urgency (without *Psyllium* [10.6], with *Psyllium* [3.8]), regardless of the dose of orlistat. The administration of *Psyllium* also significantly reduced the average spot oil and liquid feces, predominantly with the dose of 120 mg oil stain (without *Psyllium* [49.7], with *Psyllium* [16.5]) and loose stools (without *Psyllium* [33.5], with *Psyllium* [4.5])

Conclusions: The results suggest that concomitant administration of *Psyllium plantago* protects patients from gastrointestinal side effects, fecal urgency, oily stains and loose stools. The protective effect of *Psyllium* appears to be prevalent for the dose of 120 mg in cases of fecal stains and loose stools.

Key words: Orlistat, *Psyllium*, Concomitantly, Prevention, Side Effects

Orlistat es un derivado hidrogenado de la lipstatina, un potente inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática.¹⁻⁶ Puesto que orlistat inhibe la lipasa intestinal puede indicarse para disminuir la absorción de grasas que luego se excretan en las heces.

La toma de orlistat implica, en algunos individuos, efectos secundarios esperados, consecuencia de su mecanismo de acción en la lipasa pancreática, como: flatulencia, diarrea grasa, borborigmos, calambres abdominales, urgencia e incontinencia fecal.⁵ Los más problemáticos son la incontinencia fecal, la mancha aceitosa y la flatulencia con salida de excremento.

En el extenso grupo del estudio European Multicentre Orlistat² los eventos adversos gastrointestinales fueron una razón común de retiros anticipados en el grupo tratado con orlistat. En otro ensayo con asignación al azar, controlado, de sujetos obesos tratados durante dos años con orlistat (Multicentre American Study) 79% de ellos experimentaron, al menos, un evento gastrointestinal.⁴ Los eventos adversos gastrointestinales se incrementaron con las dosis grandes de orlistat³ y mostraron una tendencia a ser menos frecuentes en el segundo año del ensayo.²

En un estudio diseñado por Cavliere H y sus colaboradores se observó que la combinación de *Psyllium muciloide* con orlistat a la dosis de 120 mg tres veces al día, fue un tratamiento auxiliar y seguro que controló los efectos secundarios gastrointestinales de un inhibidor de la lipasa pancreática (orlistat).¹

* Investigador principal

** Co-investigadores

Centro de Investigación: Departamento de Nutrición de la Dirección de Medicina del Deporte, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada Tapia. Adolfo López Mateos 68. México 05000 DF. Correo electrónico:

mparadatapia@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Camacho-Trujillo R, De Lago Acosta A, Parada Tapia MG, González de la Parra M. Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium Muciloide (Plantago)* en población mexicana. *Med Int Mex* 2011;27(4):333-342.

www.nietoeditores.com.mx

Psyllium es un gel hidrosoluble formador de fibra, derivado de la cáscara de las semillas de *Psyllium blonde (Plantago ovata)*, plantain inglés, comúnmente referido como 'ispaghula'. *Psyllium* pertenece a un grupo de fibras solubles con efectos hipocolesterolemiantes.⁷⁻¹² La fibra dietaria, como *Psyllium*, puede incrementar el recambio fraccional de ácidos biliares, quizá al incrementar su eliminación fecal. El *Psyllium* ha demostrado absorber grasa intestinal en pacientes obesos y diabéticos.¹⁰

Puesto que *Psyllium* absorbe la grasa intestinal se planteó la hipótesis de que éste podría disminuir los eventos adversos del orlistat; por esta razón, en este estudio se proponen los siguientes objetivos: determinar si los efectos adversos gastrointestinales inducidos por el orlistat pueden prevenirse o mitigarse con el consumo concomitante de *Psyllium plantago*.

Además, determinar la cantidad de eventos gastrointestinales inherentes al orlistat y la ingestión concomitante, o no, de *Psyllium plantago* en un periodo de 12 meses.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo de cuatro brazos paralelos, estructurado en un diseño factorial 2 por 2 (dos factores con dos niveles), experimental, longitudinal, prospectivo y abierto de fase IV.

Los pacientes se reclutaron mediante una convocatoria vinculada con una página WEB, ésta contenía una calculadora de IMC y un cuestionario clínico. Los interesados llenaban la solicitud y la enviaban por correo electrónico; se citaban a una preselección, donde se medía: el peso, la talla y el IMC y se enviaban a pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada). Los resultados se verificaban con los criterios de inclusión (hemograma y química sanguínea dentro de parámetros normales, glucosa y hemoglobina glucosilada normal o bajo control metabólico; triglicéridos no mayores de 500 mg/dL, colesterol no mayor de 400 mg/dL). Posteriormente, firmaban el consentimiento informado, se les daba una dieta de 1800 cal para hombres y 1600 cal para mujeres. Se entregaba una bitácora para cuantificar los eventos gastrointestinales adversos (defecaciones al día, heces blandas, heces líquidas, flatulencia, mancha aceitosa, urgencia fecal e incontinencia fecal) y se citaban a las dos semanas subsecuentes.

En la siguiente visita (visita basal o cero) se midieron: el peso, la talla, el IMC, el porcentaje graso por impedancia bioeléctrica y se cuantificaron los eventos gastrointestinales adversos; los pacientes se asignaron al azar a alguno de los cuatro brazos de tratamiento:

- Tratamiento I = orlistat cápsulas de 120 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos + 6 g de *Psyllium plantago* hidrofílico disuelto en 250 mL de agua. La ingestión de la cápsula de orlistat debe realizarse con la solución de *Psyllium plantago* en agua.
- Tratamiento II = orlistat cápsulas de 60 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos + 6 g de *Psyllium plantago* hidrofílico disuelto en 250 mL de agua. La ingestión de la cápsula de orlistat debe realizarse con la solución de *Psyllium plantago* en agua.
- Tratamiento III = orlistat cápsulas de 120 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos; las tomas de orlistat del desayuno y comida eran con solo 250 mL de agua.
- Tratamiento IV = orlistat cápsulas de 60 mg, 1 cada 8 horas con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos; las tomas de orlistat del desayuno y comida eran con sólo 250 mL de agua.

Posteriormente, los pacientes fueron citados cada mes durante 12 meses; se revisaban los mismos parámetros para: peso, IMC, porcentaje graso y cuantificación de eventos gastrointestinales por medio de las bitácoras que se entregaban cada mes. En los meses 3, 6, 9 y 12 se midieron, nuevamente, los parámetros de laboratorio y se compararon con los basales. Con la publicación de una alerta de la FDA sobre posibles daños hepáticos derivados del tratamiento con orlistat (Mayo 26, 2010) se decidió, a partir del sexto mes, realizar pruebas de función hepática que se repetían al noveno y décimo segundo meses.

Se determinaron las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar, máximo y mínimo y rango) para datos demográficos (edad, peso (basal), talla, IMC (basal).

Para la evaluación de la frecuencia (cuentas) de eventos adversos, se aplicó una transformación de la raíz cuadrada, para cumplir los requisitos del ANOVA paramétrico (factorial: 2 factores con 2 niveles). Cuando estos requisitos no se cumplían, se aplicaba el ANOVA no-paramétrico de Kruskal-Wallis.

La asignación de pacientes a los cuatro grupos de tratamiento se hizo mediante el programa nQuery Advisor® versión 6.01, con la técnica de bloques mixtos para 120 pacientes: 30 pacientes por grupo. La lista de aleatorización se generó como parte del protocolo de estudio.

Las bases de datos en Excell® se convirtieron electrónicamente a bases de datos apropiadas para los siguientes programas de análisis estadístico:

STATISTICA® versión 6.0 de StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos, usado para el análisis de las variables de eficacia y seguridad primarias.

JMP® versión 7.0 de SAS, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos, usado para el análisis de modelos de efectos mixtos y de proporciones.

RESULTADOS

En respuesta a la convocatoria se recibieron alrededor de 1300 solicitudes. Se preseleccionaron 200 y se les dio cita conforme había ingresado su solicitud en el correo electrónico. Quedaron dentro del estudio los primeros 120 que asistieron a las citas programadas y cumplieron con los criterios de inclusión. Los pacientes aceptados se asignaron, al azar, a alguno de los cuatro brazos de tratamiento (Cuadro 1).

Cuadro 1. Género de pacientes por tratamiento

Tratamiento	Género		Totales
	Femenino	Masculino	
Orlistat 60 mg	21	9	30
	70.0%	30.0%	
Orlistat 120 mg	18	12	30
	60.0%	40.0%	
Psyllium /orlistat 60 mg	18	12	30
	60.0%	40.0%	
Psyllium /orlistat 120 mg	22	8	30
	73.3%	26.7%	
Global	79	41	120
	65.8%	34.2%	

En el Cuadro 1 y Figura 1 se muestra la distribución por sexo de los pacientes y por tratamiento asignado. Por razones ajenas a la planeación del estudio, predominó el género femenino sin que ello representara un problema decisivo en cuanto a equilibrio entre géneros.

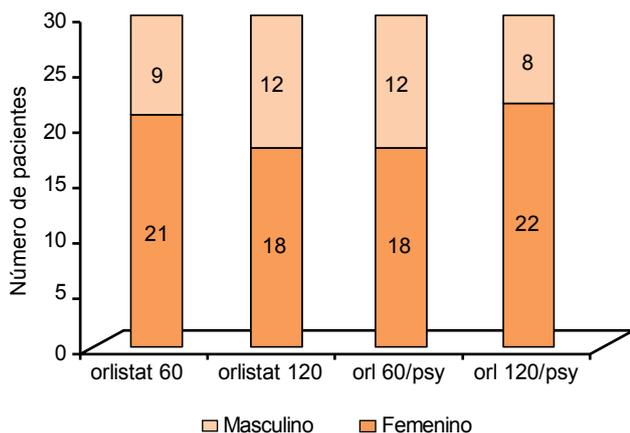


Figura 1. Género de los pacientes por tratamiento.

El Cuadro 2 muestra la información estadística (media, cantidad de pacientes, desviación estándar, mínimo y máximo), según el tratamiento asignado de las variables demográficas: edad (años), estatura (m), peso (kg), IMC (kg/m^2) y grasa (%) de los 120 pacientes. El criterio de inclusión de la edad se cumplió satisfactoriamente de acuerdo con lo establecido en el protocolo: mínimo 19 años, máximo 54 años. El IMC fue mayor de $27 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Deserción de pacientes

Debido a que el periodo de observación fue de 12 meses, era de esperarse que una proporción importante de los pacientes abandonara el estudio. En el Cuadro 3 se desglosa el número de pacientes que desertaron, de acuerdo con su última visita atendida y el tratamiento asignado.

Las medianas de tiempo de deserción por tratamiento, determinadas por el método de Kaplan-Meier, no tuvieron diferencias significativas, de acuerdo con la prueba log-rank ($p = 0.8317$).

En la Figura 2 se muestra la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, como proporción de pacientes que al menos reportó un evento adverso durante el periodo de observación del estudio. De acuerdo con la siguiente

clasificación: mancha oleosa (93.3%), flatulencia (92.4%), heces blandas (83.2%), dolor abdominal (79.0%), heces líquidas (74.8%), urgencia fecal (71.4%) e incontinencia fecal (52.1%).

La incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue superior a 50%, la menor fue de incontinencia fecal (52.1%) y la mayor de mancha oleosa (93.3%).

En el Cuadro 4 se muestran las medias de los eventos adversos acumulados durante el estudio expresadas en la escala original, según su tratamiento.

En la Figura 2 se grafican los perfiles de medias de eventos adversos acumulados, de acuerdo con la administración de *Psyllium* y se señalan, con una elipse los eventos adversos acumulados para los que *Psyllium* tuvo un efecto principal significativo o participó en interacción con la dosis de orlistat, que resultó significativa: mancha oleosa, urgencia fecal y heces líquidas.

En el Cuadro 5 se exponen las medias de eventos adversos acumulados de la Figura 2.

En la Figura 3 se grafican los perfiles de medias de eventos adversos acumulados, de acuerdo con la dosis de orlistat.

En la Figura 3 se señalan, con una elipse, los eventos adversos acumulados para los que la dosis de orlistat tuvo un efecto principal significativo o participó en una interacción con la administración de *Psyllium*, que resultó significativa: mancha oleosa, heces líquidas y dolor abdominal.

En el Cuadro 6 se presentan las medias de eventos adversos acumulados de la gráfica anterior.

Enseguida se describen los eventos adversos para los que *Psyllium*, la dosis, o su interacción repercutieron en efectos significativos.

En la Figura 4 se muestra la interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat, para los eventos acumulados de mancha oleosa.

La interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat se debe a que el efecto de la administración del primero depende de la dosis del segundo.

Para la dosis de 120 mg, el efecto de *Psyllium* consiste en reducir significativamente las medias de eventos adversos de mancha oleosa acumulados (49.7 [sin *Psyllium*] vs 16.5 [con *Psyllium*]), sin traslape de bandas de error.

Para la dosis de 60 mg, el efecto de *Psyllium* no es significativo (20.4 [sin *Psyllium*] vs 27.7 [con *Psyllium*])

Cuadro 2. Edad, estatura, peso, IMC y grasa (%) por tratamiento

Variable	Tratamiento	Media	n	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Orlistat 60 mg	33	30	10	19	54
	Orlistat 120 mg	36	30	10	22	54
	Psyllium/orlistat 60 mg	29	30	9	20	54
	Psyllium/orlistat 120 mg	32	30	10	20	54
	Global	32	120	10	19	54
Estatura (m)	Orlistat 60 mg	1.61	30	0.08	1.47	1.85
	Orlistat 120 mg	1.63	30	0.09	1.50	1.78
	Psyllium/orlistat 60 mg	1.64	30	0.11	1.45	1.88
	Psyllium/orlistat 120 mg	1.64	30	0.09	1.53	1.83
	Global	1.63	120	0.09	1.45	1.88
Peso (kg)	Orlistat 60 mg	85.07	30	13.52	58.85	120.05
	Orlistat 120 mg	90.15	30	14.31	66.10	121.80
	Psyllium/orlistat 60 mg	83.82	30	10.24	66.00	108.60
	Psyllium/orlistat 120 mg	94.16	30	17.07	67.75	123.65
	Global	88.30	120	14.43	58.85	123.65
IMC (kg/m ²)	Orlistat 60 mg	32.55	30	3.18	27.23	40.65
	Orlistat 120 mg	33.90	30	3.50	28.24	41.65
	Psyllium/orlistat 60 mg	31.00	30	2.06	27.82	37.31
	Psyllium/orlistat 120 mg	34.81	30	4.53	28.20	47.13
	Global	33.07	120	3.68	27.23	47.13
Grasa (%)	Orlistat 60 mg	36.23	29	5.64	22.70	43.30
	Orlistat 120 mg	35.98	27	6.27	22.10	48.20
	Psyllium/orlistat 60 mg	33.34	30	6.22	22.80	44.80
	Psyllium/orlistat 120 mg	37.23	29	5.79	25.40	50.00
	Global	35.67	115	6.08	22.10	50.00

Cuadro 3. Análisis Kaplan-Meier de los tiempos de deserción por tratamiento

Tratamiento	Mediana de tiempo de deserción (meses)	Deserciones	Pacientes que terminaron el estudio
Orlistat 60 mg	11	16	14
Orlistat 120 mg	9	17	13
Psyllium/orlistat 60 mg	11	15	15
Psyllium/orlistat 120 mg	12	14	16
Global	11	62	58
Prueba	c²	GL	P
Log-Rank	0.8739	3	0.8317

58 pacientes cumplieron con las 12 visitas y 62 desertaron.

Cuadro 4. Medias* de eventos adversos acumulados durante el estudio, por tratamiento

Tratamientos	Mancha	Incontinencia	Urgencia	Heces blandas	Heces líquidas	Dolor	Flatulencia
Orlistat 60 mg	20.4	1.3	9.3	33.9	11.1	12.9	56.4
Orlistat 120 mg	49.7	1.5	11.9	54.8	33.5	4.8	56.8
Psyllium/orlistat 60 mg	27.7	1.0	4.5	47.3	9.7	11.8	53.3
Psyllium/orlistat 120 mg	16.5	1.0	3.1	26.8	4.5	3.1	20.8

* Estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en la escala original.

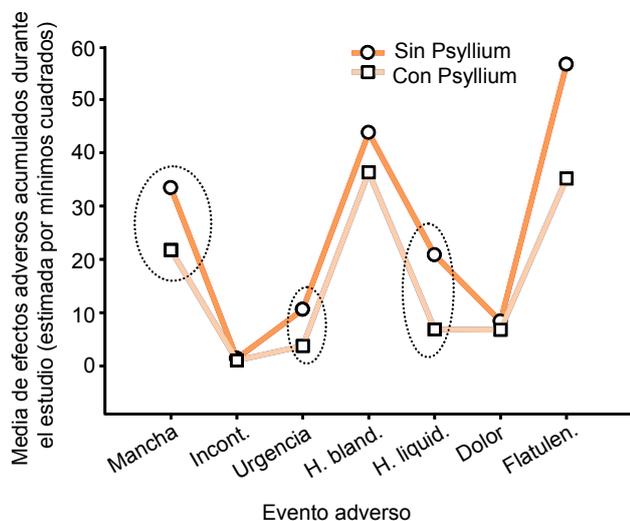


Figura 2. Efecto de Psyllium en las medias de efectos adversos acumulados durante el estudio.

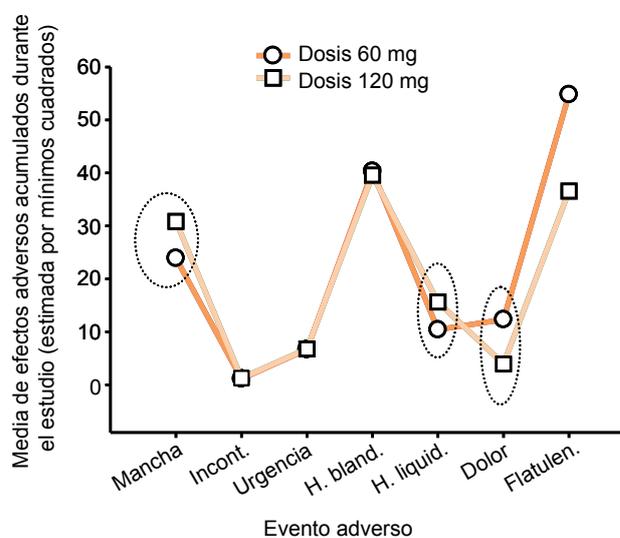


Figura 3. Efecto de la dosis de orlistat en las medias de efectos adversos acumulados durante el estudio.

Cuadro 5. Efecto de Psyllium: medias de eventos adversos acumulados durante el estudio

Psyllium	Mancha	Incontinencia	Urgencia	H. blandas	H. líquidas	Dolor	Flatulencia
Sin	33.4	1.4	10.6	43.8	20.8	8.4	56.6
Con	21.7	1.0	3.8	36.3	6.9	6.8	35.2

Medias estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en escala original.

Cuadro 6. Efecto de la dosis de orlistat: medias de eventos adversos acumulados durante el estudio

Orlistat	Mancha	Incontinencia	Urgencia	Heces blandas	Heces líquidas	Dolor	Flatulencia
60 mg	23.9	1.1	6.7	40.3	10.4	12.3	54.8
120 mg	30.8	1.3	6.8	39.6	15.6	3.9	36.6

Medias estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en escala original.

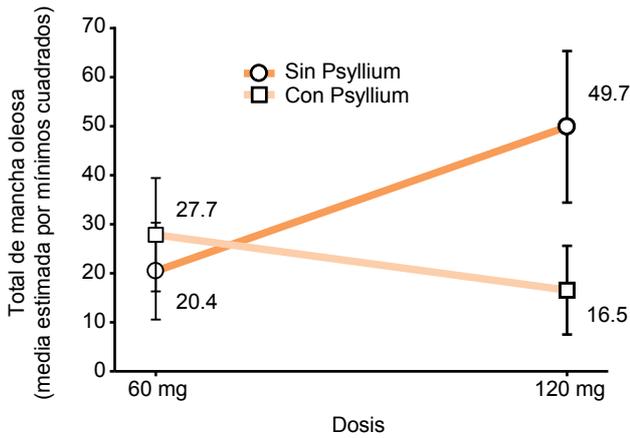


Figura 4. Eventos de mancha oleosa acumulados durante el estudio: *Psyllium* y dosis de orlistat.

con traslape de bandas de error. Es decir, que el beneficio (reducción de la mancha oleosa) de la administración de *Psyllium* es predominante para la dosis de 120 mg.

En la Figura 5 se ilustra el efecto principal de la administración de *Psyllium*, para los eventos acumulados de urgencia fecal.

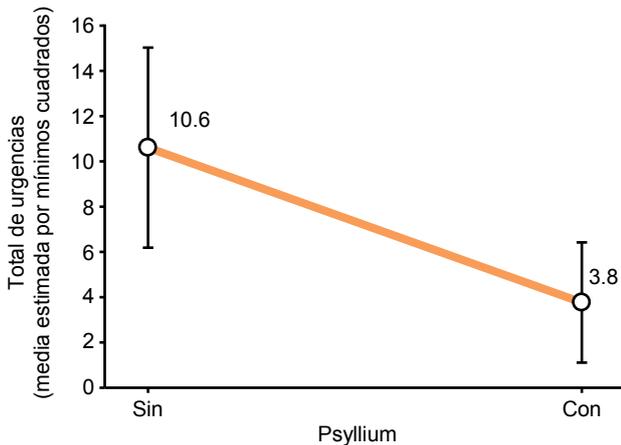


Figura 5. Eventos acumulados de urgencia fecal: *Psyllium*.

El principal efecto de la administración de *Psyllium* consiste en reducir la media de eventos de urgencia fecal (10.6 [sin *Psyllium*] vs 3.8 [con *Psyllium*]), independientemente de la dosis de orlistat.

En la Figura 6 se ilustra la interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat, para los eventos acumulados de heces líquidas.

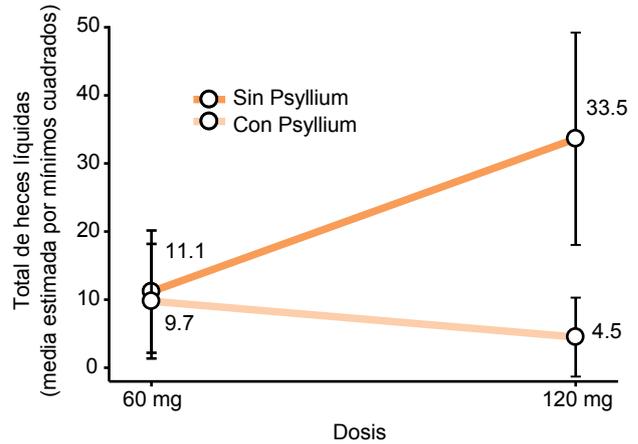


Figura 6. Eventos acumulados de heces líquidas: *Psyllium* y dosis de orlistat.

La interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat se debe a que el efecto de la administración del primero depende de la dosis de orlistat.

Para la dosis 120 mg, el efecto de *Psyllium* consiste en reducir significativamente las medias de eventos de heces líquidas acumulados (33.5 [sin *Psyllium*] vs 4.5 [con *Psyllium*]), sin traslape de bandas de error.

Para la dosis de 60 mg el efecto de *Psyllium* no es significativo (11.1 [sin *Psyllium*] vs 9.7 [con *Psyllium*]) con traslape de bandas de error. Es decir, que el beneficio (reducción de heces líquidas) de la administración de *Psyllium* es predominante para la dosis de 120 mg.

DISCUSIÓN

En los resultados del estudio de Cavaliere se observa que la administración concomitante de *Psyllium* con orlistat 120 mg tres veces al día es un tratamiento eficaz y seguro para controlar los efectos secundarios gastrointestinales inherentes al orlistat. En ese estudio comparativo, de diseño cruzado con orlistat más *Psyllium* o placebo, el grupo que recibió orlistat más *Psyllium* tuvo una cantidad

de eventos gastrointestinales de 13.0 ± 1.8 , mientras que el grupo de orlistat más placebo mostró 35.9 ± 2.7 ($p < 0.01$); cuando el tratamiento se invirtió entre los grupos, quienes recibieron orlistat y *Psyllium* los resultados fueron 8.9 ± 1.5 y los de orlistat más placebo 36.1 ± 3.6 ($p < 0.01$) lo que les permitió concluir la ventaja de agregar la fibra a orlistat.

En este estudio comparativo de cuatro brazos se observó que, en general, los eventos adversos gastrointestinales son mayores en los grupos tratados con orlistat 120 mg que con 60 mg y que la ventaja de agregarle *Psyllium* sólo es significativa en la dosis de 120 mg, sobre todo en los eventos de mancha oleosa y heces líquidas, aunque también reduce significativamente la urgencia fecal, independientemente de la dosis de orlistat.

Por lo que se refiere al control o reducción de peso y de IMC, en el Cuadro 6 se presentan las medias de reducción porcentual máxima de peso e IMC estimadas por mínimos cuadrados.

Cuadro 6. Medias e IC 95% de la reducción porcentual máxima (peso e IMC) alcanzada al finalizar el estudio

Tratamiento	Media*	IC 95%	
Orlistat 60 mg	9.16	7.57	10.75
Orlistat 120 mg	9.92	8.33	11.51
Psyllium/orlistat 60 mg	9.96	8.36	11.55
Psyllium/orlistat 120 mg	9.58	7.93	11.23

*Media estimada por mínimos cuadrados

En la Figura 7 se observa que las bandas de variación, correspondientes a sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se traslapan.

En el Cuadro 7 se presentan los resultados del análisis de varianza del modelo factorial completo para evaluar los efectos de la dosis de orlistat y de la administración de *Psyllium*.

Estos resultados indican que no hay efectos significativos de la dosis de orlistat, ni de la administración de *Psyllium* (con y sin).

En la Figura 8 se ilustra el efecto de *Psyllium* en la reducción máxima porcentual de peso e IMC.

Las bandas de variación para los dos niveles de administración de *Psyllium* (con y sin) se traslapan, lo que indica ausencia de diferencia significativa.

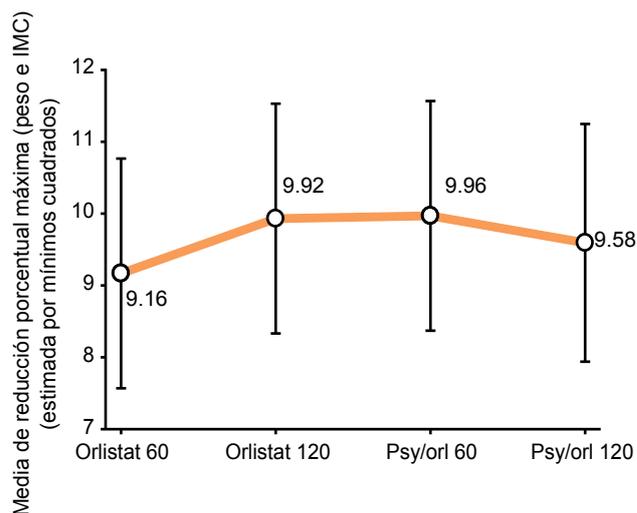


Figura 7. Medias de reducción máxima porcentual (peso e IMC) por tratamiento.

En el Cuadro 8 se presentan las medias e IC 95% correspondientes a la figura anterior, así como la diferencia entre las mismas.

La diferencia (Δ) de 0.23% no es significativa porque el IC 95% (-1.38%, 1.84%) incluye el valor de cero (diferencia nula).

En la Figura 9 se ilustra el efecto de la dosis de orlistat en la reducción máxima porcentual de peso e IMC.

Las bandas de variación para las dos dosis de orlistat (60 y 120 mg) se traslapan, lo que indica la ausencia de diferencia significativa.

En el Cuadro 9 se presentan las medias e IC 95% correspondientes a la Figura 8, y la diferencia entre ambas.

La diferencia de 0.19% no es significativa porque el intervalo de confianza (-1.41%, 1.80%) incluye el valor de cero.

Análisis de laboratorio

Hubo reducciones significativas en los niveles promedio de las siguientes pruebas de laboratorio, con respecto a los basales.

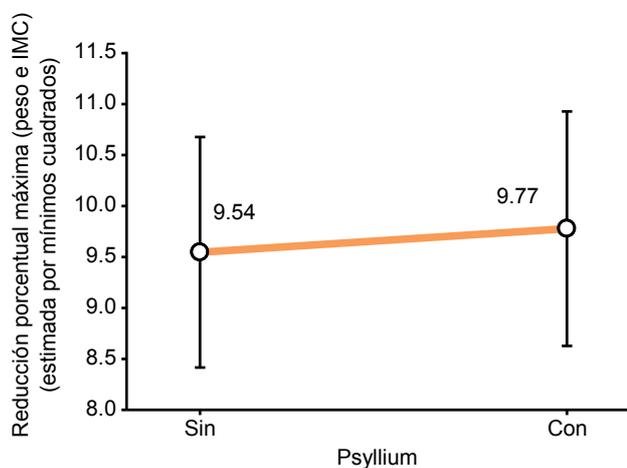
Las reducciones resultaron ser independientes de la administración de *Psyllium* o de la dosis de orlistat, excepto para la enzima LDH, en donde se observó mayor reducción en sus concentraciones con la dosis de orlistat de 60 mg que con la dosis de 120 mg.

No hubo cambios significativos en las medias de las siguientes pruebas de laboratorio con respecto a las basales:

Cuadro 7. Análisis de varianza del modelo factorial de la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

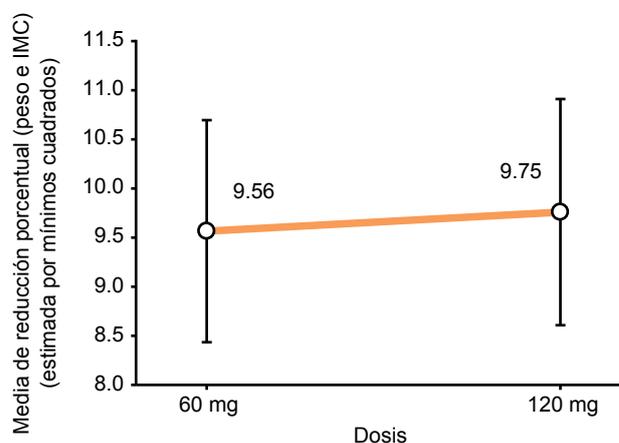
Efectos	GL	SC	MC	F	p
Psyllium	1	1.57	1.57	0.081	0.7765
Dosis	1	1.10	1.10	0.057	0.8121
Psyllium*dosis	1	9.49	9.49	0.489	0.4858
Residual	114	2211.43	19.40		
Total	117	2223.79			

GL = grados de libertad. SC = suma de cuadrados. MC = media de cuadrados, F = cociente F.
p = valor de probabilidad

**Figura 8.** Efecto de *Psyllium* en la reducción porcentual máxima (peso e IMC).**Cuadro 8.** Medias e IC 95% para el efecto de *Psyllium* en la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

<i>Psyllium</i>	Media*	IC 95%
Sin	9.54	8.41 10.67
Con	9.77	8.62 10.92
Δ (valor absoluto)	0.23	-1.38 1.84

*Media estimada por mínimos cuadrados

**Figura 9.** Efecto de la dosis de orlistat en la reducción porcentual máxima (peso e IMC).**Cuadro 9.** Medias e IC 95% para el efecto de la dosis de orlistat en la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

Dosis de orlistat	Media*	IC 95%
60 mg	9.56	8.43 10.68
120 mg	9.75	8.61 10.90
Δ (valor absoluto)	0.19	-1.41 1.80

*Media estimada por mínimos cuadrados

hemoglobina glucosilada, HDL, hematócrito, transaminasas (TGO y TGP) y bilirrubina (total, indirecta y directa).

CONCLUSIONES

La incidencia global de eventos adversos gastrointestinales (proporción de pacientes que al menos reportó un evento)

fue: mancha oleosa (93.3%), flatulencia (92.4%), heces blandas (83.2%), dolor abdominal (79.0%), heces líquidas (74.8%), urgencia fecal (71.4%) e incontinencia fecal (52.1%). El *Psyllium plantago* reduce significativamente la media de eventos adversos acumulados de urgencia fecal, con independencia de la dosis de orlistat. El *Psyllium plantago* disminuye de manera muy significativa

Prueba de laboratorio	Valor basal promedio	Diferencia de medias	IC 95% para Diferencia de medias		% de reducción promedio
Triglicéridos	163.3	28.3	10.9	45.7	17.3
LDH*	327.3	37.7	22.6	52.7	11.5
No-HDL	146.7	16.1	10.1	22.1	11.0
Factor aterogénico	4.6	0.5	0.3	0.6	10.9
LDL	113.9	9.8	3.9	15.6	8.6
Glucosa	95.5	7.2	4.6	9.8	7.5
Colesterol	188.2	13.6	7.0	20.2	7.2
Eritrocitos	5.04	0.13	0.06	0.21	2.6
Hemoglobina	15.1	0.3	0.1	0.5	2.0

*El valor a los seis meses de tratamiento se consideró el basal

las medias de eventos de mancha oleosa y heces líquidas, sobre todo con la dosis de 120 mg.

Por lo que se refiere al control y reducción de peso, independientemente de la dosis de orlistat (60 o 120 mg) o de la administración de *Psyllium plantago*, se observa una tendencia global significativa de reducción de peso e IMC de los pacientes.

No hay diferencia significativa entre la pérdida de peso, el IMC y la dosis de 60 mg y 120 mg de orlistat.

La reducción porcentual global máxima de peso e IMC fue independiente de la administración de *Psyllium plantago* y de la dosis de orlistat, ninguno de estos factores tuvo efectos significativos. En general, en las pruebas de laboratorio no se registraron efectos significativos debidos a la administración de *Psyllium plantago* o a la dosis de orlistat, excepto para la enzima LDH, en donde se observó mayor reducción de sus concentraciones con la dosis de orlistat de 60 mg que con la dosis de 120 mg.

REFERENCIAS

- Cavaliere H, Floriano I y Medeiros-Neto G. Los efectos secundarios gastrointestinales de orlistat podrían prevenirse con la prescripción concomitante de fibras naturales. *Int J Obesity* 2001;25:1095-1099.
- James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 3): 524-S30.
- Sjöström L, Rissanem A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-173.
- Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubyko F, von Bergmann K, Strobel W, Sjöström L, van der Veen EA. Orlistat, a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 221- 226.
- Davidson MH, Hauptman JB, Digirolamo M, Focyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-241.
- Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20:805-875.
- Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segall KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-167.
- Everson GT, Daggy BP, McKimley C, Story JA. Effects of psyllium hydrophillic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. *J Lipid Res* 1992; 33: 1183-1192.
- Levin EG, Miller VT, Muesing RA, Stoy DB, Balm tK, LaRosa JC. Comparison of psyllium hydrophillic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1822-1827.
- Bell LP, Hectorme K, Reynolds H, Balm TK, Hunninghake DB. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophillic mucilloid. *JAMA* 1989; 261: 3419-3423.
- Vahouny GV, Krutchevsky M (eds). *Dietary fiber: basic and clinical aspects*. Plenum Press: New York; 1986. pp 181-209.
- Kesaniemi YA, Tarpila S, Miettinen L. Low vs. high dietary fiber and serum, biliary and fecal lipids in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1007-1012.

Bedoyecta* Tri



**Eficacia
comprobada
contra el
desgaste físico**

*GROSSMAN**

Bioprotect*

Elimina el exceso de radicales libres

COMBINACIÓN BALANCEADA DE ANTIOXIDANTES¹

PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE contra los radicales libres producidos por el metabolismo^{3,4}

DISMINUYE el daño microvascular y tisular en diabetes, hiperlipidemia y aterosclerosis²

Firac Plus*

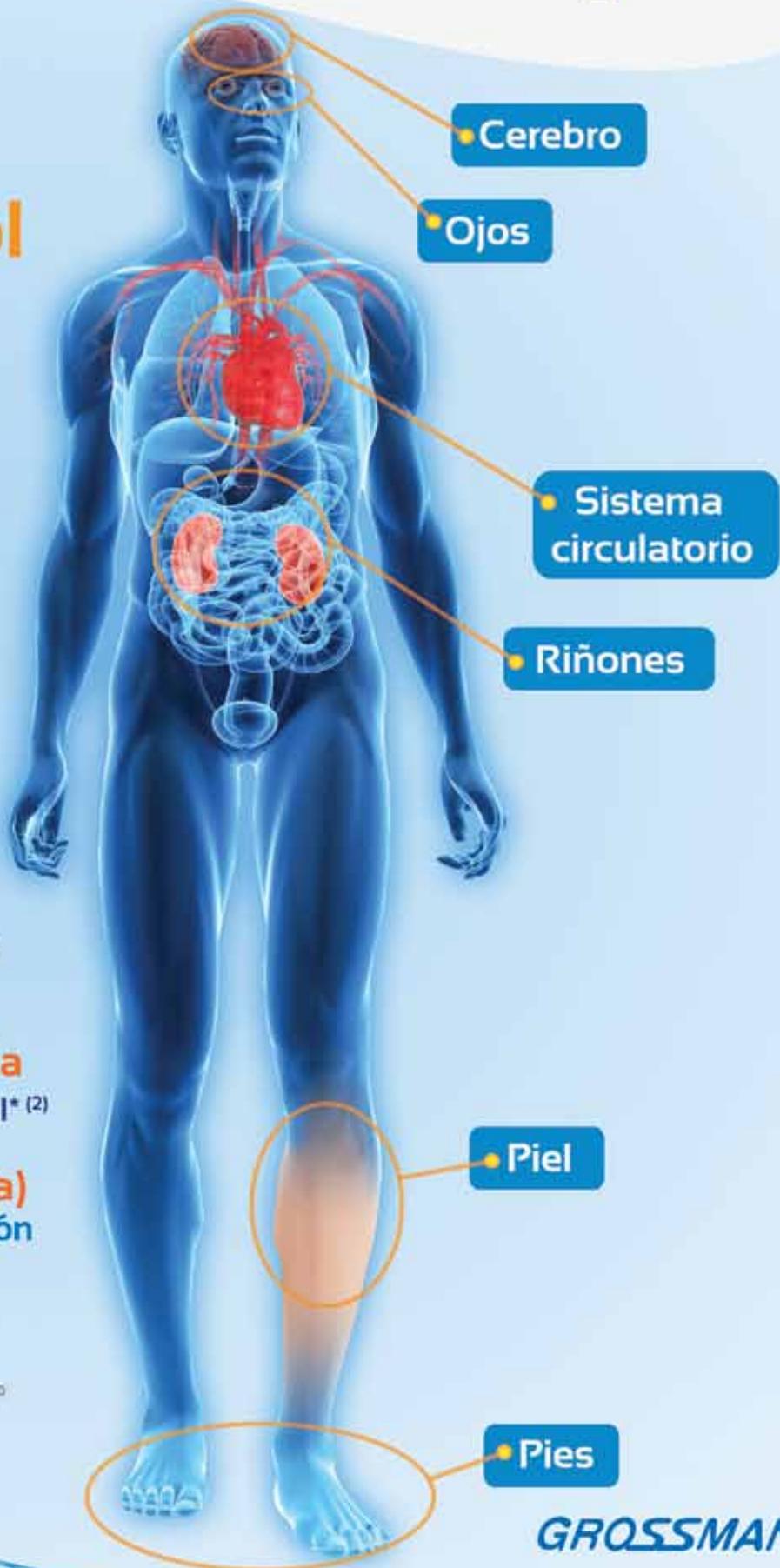
**Rápido y
Selectivo**

**Contra el
dolor visceral**



Cardispan*

Mejor control de la diabetes



DISMINUYE

- **Glucosa en ayuno** hasta un **17%*** adicional en pacientes tratados con metformina ⁽¹⁾
- **Hemoglobina Glicosilada** más de medio punto porcentual* ⁽²⁾
- **LDL oxidadas** (26%) y **Lp(a)** (20.9%)**; con ello, la **progresión a aterosclerosis** ⁽³⁾

*A las 12 semanas de tratamiento
**Comparado con placebo

GROSSMAN*

Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral

Oscar Castañeda Sánchez,* Sergio Figueroa Saucedo,** Vianey Aguilar Zepeda***

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad vascular cerebral es un problema de salud mundial y la primera causa de incapacidad y segunda de demencia en adultos.

Objetivo: evaluar la utilidad pronóstica de la escala de NIH en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica que ingresan al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades número 2 de la Unidad Médica de Alta Especialidad 167 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y método: estudio de cohorte realizado en el año 2005 en adultos con diagnóstico tomográfico de enfermedad vascular cerebral isquémica con evolución menor de 72 h. Variables: edad, sexo, diagnóstico radiológico, diabetes, supervivencia y pronóstico según la escala NIH. Análisis: medidas de tendencia central y dispersión, método de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: se incluyeron 55 pacientes, de ellos, 30 eran hombres; edad promedio 74.3 ± 10.5 años. Buen pronóstico en 45. Tiempo de supervivencia 177 ± 20 días para buen pronóstico y 59 ± 19 para mal pronóstico ($p = 0.0027$). La valoración global de la escala NIH fue significativa ($p = 0.003$).

Conclusión: se demuestra que la escala NIH no fue útil para la evaluación pronóstica del paciente con enfermedad vascular cerebral de esta población. La puntuación obtenida es más alta que la de otros países y, el promedio de edad de presentación de la enfermedad, es más tardío (74 años). La mortalidad en los primeros 90 días es menor y el tiempo de supervivencia, aun en los de mal pronóstico, mayor.

Palabras clave: enfermedad vascular cerebral, pronóstico, supervivencia.

ABSTRACT

Background: The stroke it is a problem of world health, being the first cause of inability and second of dementia in adults.

Objective: To evaluate the utility predicts of the health stroke scale (NIH) in patients that enter to the service of internal medicine of the Hospital of Specialties of the UMAE 167.

Patients and methods: A cohort study was carried out in the 2005, including adults with radiological diagnosis of acute stroke with evolution smaller than 72 hrs. Variables: age, sex, radiological diagnosis, diabetes, outcome and prognosis according to NIH. Analysis: measures of central tendency and variance, method of Kaplan-Meier and regression of Cox.

Results: We included 55 patients, 30 men; median age $74.3 + 10.5$ years. Good I predict in 45; being presented 28 deaths. Time outcome $177 + 20$ days to good prognosis and $59 + 19$ days to bad prognosis ($p = 0.0027$). The global appaisement of the NIH was significant ($p = 0.003$).

Conclusion: The results suggests that the NIH is not useful for the valuation it predicts of the patient with this population's stroke, the obtained punctuation is higher than that of other countries and the average of age of presentation of the stroke is later (74 years). The mortality in the first 90 days is smaller and the time outcome still in those of bad prognosis, bigger.

Key words: Stroke, predict, outcome.

* Médico familiar, jefe del Departamento Clínico, Unidad de Medicina Familiar número 1.

** Médico internista, jefe del Departamento Clínico del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades número 2, Unidad Médica de Alta Especialidad número 167.

*** Residente de Medicina interna, Hospital de Especialidades número 2, Unidad Médica de Alta Especialidad número 167. IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

meda, Cócorit, Cajeme 85219, Sonora. Correo electrónico: oscar.castanedas@imss.gob.mx

Recibido: febrero 2011. Aceptado: junio 2011.

Este artículo debe citarse como: Castañeda-Sánchez O, Figueroa-Saucedo S, Aguilar-Zepeda V. Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral. Med Int Mex 2011;27(4):343-348.

La enfermedad vascular cerebral representa la tercera causa de muerte, la primera de incapacidad en adultos y la segunda de demencia a nivel mundial. En México es la quinta causa de muerte y la primera de hospitalización por causas neurológicas.¹

Se ha incrementado la frecuencia de enfermedades “circulatorias” de 4.5 a 22.6% entre los años 1945 y 1995; entre éstas, en 1991 la enfermedad vascular cerebral ocupó el sexto lugar y la edad promedio de muerte fue de 53 años, que generó 123,282 años de vida potencial perdidos. Para 1993, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) constituyó la cuarta causa de mortalidad general, fue responsable de más de 50% de los padecimientos neurológicos atendidos en los hospitales generales. La Secretaría de Salud estima que para una población total de casi 100 millones de habitantes en el año 1998, su incidencia fue de 32.59 casos por cada 100,000 habitantes. En ese mismo año fue la séptima causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres.^{2,3}

Las mujeres, al tener mayor longevidad, tienen mayor número de casos, sobre todo entre la sexta y novena décadas de la vida. En los hombres, la incidencia es mayor entre la tercera y sexta décadas de la vida.⁴

Clasificada como la enfermedad crónica más discapacitante, la enfermedad vascular cerebral no sólo afecta al individuo, sino a su familia y a la sociedad. Conforme la población envejece, más personas la padecen y más superviven a la fase aguda.⁵

La recurrencia de enfermedad vascular cerebral es de 5 a 15% durante el primer año y hasta 40% a los cinco años; en tanto, la mortalidad durante el evento agudo es de 25 a 30%, durante el primer año de 15 a 25% y a los cinco años hasta de 60%, disminuyendo en forma notable la esperanza de vida. Entre 25 y 40% de los supervivientes permanece con secuelas que llevan a la dependencia parcial o total y se estima que hasta 30% padecerán demencia en los meses siguientes.⁶

Así, se han documentado factores de riesgo para mortalidad a tres años después del evento agudo isquémico, como: la edad, tipo de enfermedad vascular cerebral, severidad del evento vascular cerebral, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.⁷

Por ello, como resultado de ensayos clínicos se han desarrollado escalas de enfermedad vascular cerebral y su existencia refleja la heterogeneidad de los pacientes y la atención en las dificultades en la fiabilidad para valorar

la recuperación con respecto a la discapacidad o el déficit neurológico. Desde la introducción de la escala de Mathew, en 1972, ha habido un incremento en el número de escalas para cuantificar el grado del déficit neurológico, realizadas por una amplia variedad de razones: monitoreo del estatus neurológico valorando su deterioro, así como para ajustar o determinar la recuperación final de acuerdo con la severidad inicial del evento.⁸

En febrero de 2004 se publicó, en la revista *Neurology*, como parte de un estudio alemán (German Stroke Study Collaboration), la escala neurológica para la evaluación de la enfermedad vascular cerebral (National Institutes of Health Stroke Scale NIH-SS) como modelo predictor externo de supervivencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda isquémica,⁹ la que en otro estudio determinó que la evolución en el curso temprano del déficit neurológico es dependiente de la severidad inicial.¹⁰ La recuperación temprana también se fundamenta de acuerdo con el valor inicial del puntaje de la NIHSS, incluso con puntos mayores de 7. Esos hallazgos tienen un significado clínico importante en la designación y estratificación del paciente para incluirlo en protocolos de tratamiento con respecto a la evaluación inicial y en futuros ensayos clínicos.¹¹

Los estudios clínicos de enfermedad vascular cerebral se han incrementado en los últimos 10 años; sin embargo, el impacto de los factores pronósticos de recuperación después de la enfermedad vascular cerebral aguda aún permanecen poco claros. La edad se ha documentado como modelo predictor de mortalidad, ya que se ha asociado la supervivencia con menor límite de edad (menor a 65 años, relativamente comparado con la mayoría de estudios). También se ha asociado con fiebre en las primeras 72 horas, como se ha documentado en un estudio alemán. No obstante, es el único estudio en que se han aplicado modelos predictores de supervivencia, considerando que sólo son aplicables a su población. Para esto recomiendan la realización o seguimiento de cohortes con las mismas variables para obtener en el futuro validez y modelos predictores de mortalidad.⁹

No obstante, en nuestro país son pocos los estudios y las escalas pronósticas analizadas. Por eso, este trabajo tiene como propósito evaluar la utilidad pronóstica de la escala de NIH en pacientes con evento vascular cerebral isquémico que ingresan al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades número 2 de la UMAE 167.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte realizado en el Hospital de Especialidades número 2 de la Unidad Médica de Alta Especialidad 167 del IMSS, en Ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de enero a septiembre de 2005. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de EVC isquémico agudo, confirmado con tomografía simple de cráneo y con evolución de 72 horas o menos que ingresaron al servicio de medicina interna. Se excluyeron quienes tenían EVC de tipo hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, tumores malignos o benignos cerebrales, estados de hipercoagulabilidad primarios o secundarios, eventos vasculares isquémicos previos, isquemia cerebral transitoria y déficit isquémico neurológico irreversible. Su elección fue no probabilística por casos consecutivos.

A todos los pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio y cumplieron con los criterios de selección, se les aplicó la escala de NIH, que evalúa el pronóstico de supervivencia, con sensibilidad de 70%, especificidad de 90% y valor predictivo positivo de 82%. Se calificó como bueno cuando se reunían menos de 22 puntos y malo de 22 puntos en adelante.^{9,12,13}

Las variables a analizar fueron: edad, sexo, diagnóstico radiológico, diabetes, tiempo de supervivencia y pronóstico según la escala de NIH.

El análisis de los resultados se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y desviación estándar para las cuantitativas paramétricas y mediana, rangos y percentilas para las no paramétricas. El tiempo de supervivencia se obtuvo con la aplicación del método de Kaplan-Meier y la asociación de la escala de NIH con el tiempo de supervivencia a través del análisis de regresión de Cox.

RESULTADOS

Se incluyeron 55 pacientes con diagnóstico de EVC, 30 (54.5%) hombres y 25 (45.5%) mujeres; los límites de edad fueron 50 y 95 años, con un promedio de 74.3 ± 10.5 años. Doce (21.8%) eran diabéticos; en 46 (83.6%) el tipo de evento fue aterotrombótico y en 9 (16.4%) cardioembólico.

En la Figura 1, de acuerdo con la escala neurológica se aprecia que en 47 (85.6%) pacientes el pronóstico fue bueno y en 8 (14.4%) malo.

Durante el periodo de estudio, el número de defunciones fue de 28 (50.9%), todas relacionadas con la enfermedad;

13 (46.4%) en hombres y 15 en mujeres (53.6%). De éstas 22 (78.6%) fueron por EVC aterotrombótica y 6 (21.4%) cardioembólica.

El tiempo promedio de supervivencia global fue de 98.6 ± 87.4 días (Figura 2); para la población con buen pronóstico fue de 177 ± 20 días y para la de mal pronóstico de 59 ± 19 días, con una diferencia significativa ($p = 0.0027$). A 30 días, el tiempo de supervivencia fue de 77 vs 40%, a los 90 de 63 vs 26% y a los 180 de 42 vs 0.0%, respectivamente, para la población con pronóstico bueno y malo (Figura 3).

La valoración global del modelo de regresión de Cox arrojó un valor de $p = 0.003$, lo que indica que, al menos, una de las covariables es útil como factor pronóstico de supervivencia. Las variables que indican una asociación significativa con la supervivencia (Cuadro 1) son: el estado de conciencia, la paresia facial y la fuerza del miembro inferior izquierdo ($p < 0.05$), además de la edad ($p < 0.01$), que no está contemplada en la escala.

DISCUSIÓN

La evolución del déficit neurológico en un evento vascular cerebral depende de la severidad del infarto al inicio; el NIH es una medida cuantitativa de este déficit, que se ha desarrollado en estudios de cohorte y clínicos aleatorizados.¹⁴ En otros países es la ideal y más usada para evaluar el pronóstico de salud de los pacientes con EVC;¹⁵ no obstante, este estudio demuestra que al menos en esta región del nuestro esta escala no es la adecuada.

En esta investigación la mortalidad fue de 7.3% a los 30 y a los 90 días, menor que la reportada en hispanos, blancos y negros en un estudio realizado en Texas en el 2001.⁷ El tiempo de supervivencia de nuestros pacientes fue mayor, incluso que el reportado por Gresman y su grupo de 56 ± 3.4 , comparado con nuestros pacientes con mal pronóstico.¹⁶

La mediana y media de la puntuación de la escala de NIH (12 y 13.7), fueron mayores que las de otros estudios en los que el promedio de edad a la presentación del EVC fue menor que el de esta investigación.^{17,18} Así mismo, se confirma la importancia del factor edad, como uno de los principales asociado con el tiempo de supervivencia.⁷

Así, en un estudio realizado en un Hospital de Taiwán, con una distribución de pacientes respecto al género similar a la de esta investigación, pero con un promedio de edad

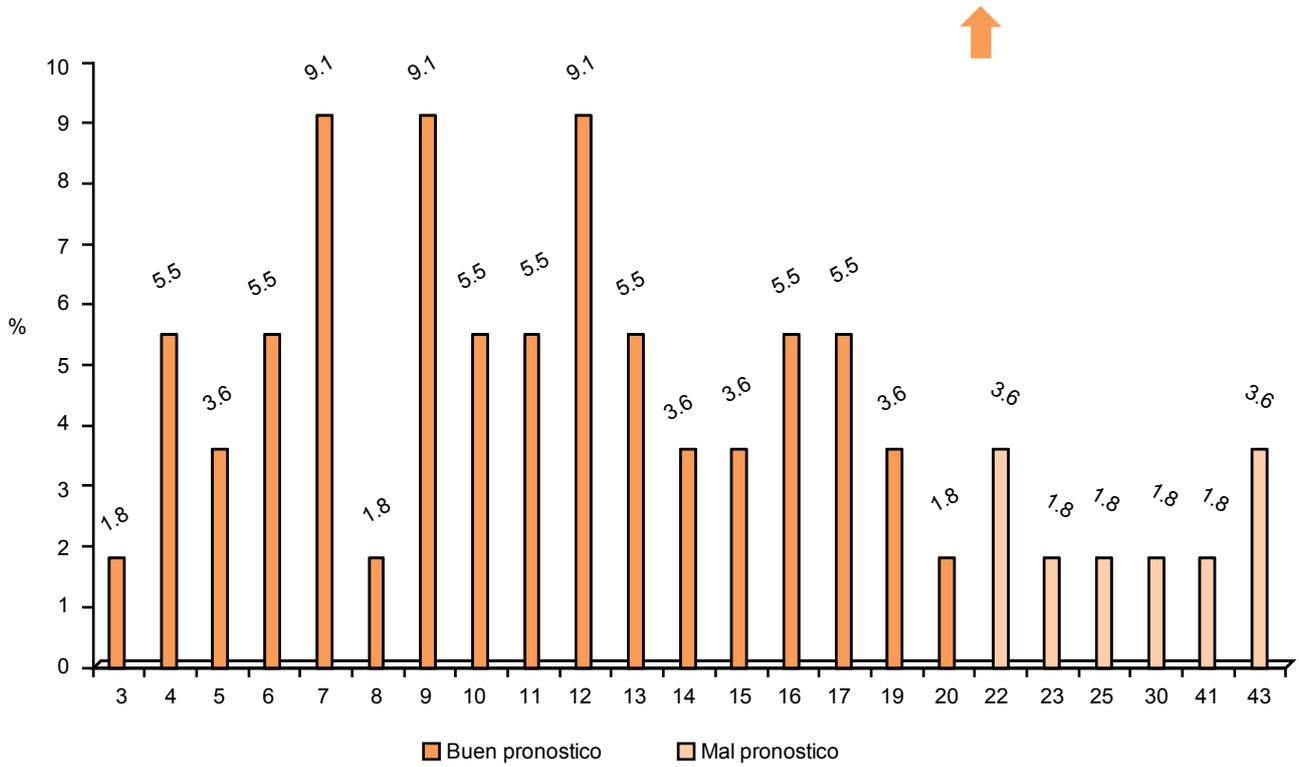


Figura 1. Distribución de la puntuación de la escala de NIH.

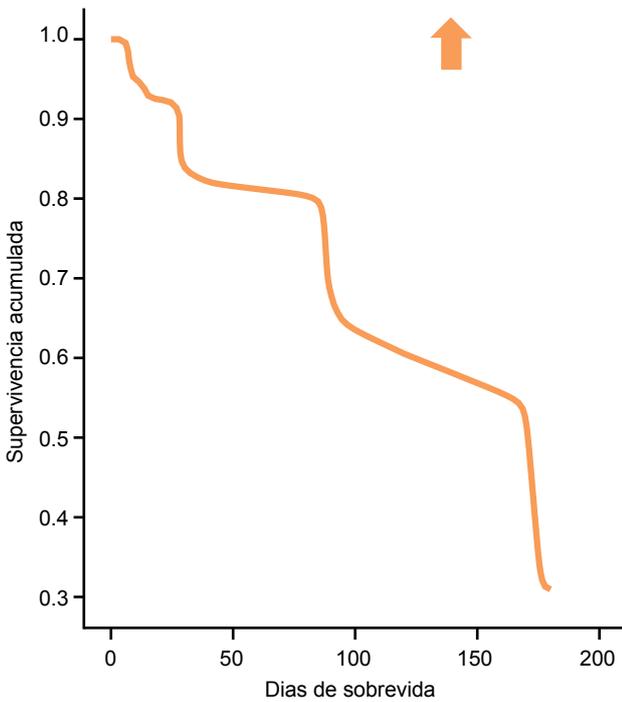


Figura 2. Supervivencia global.

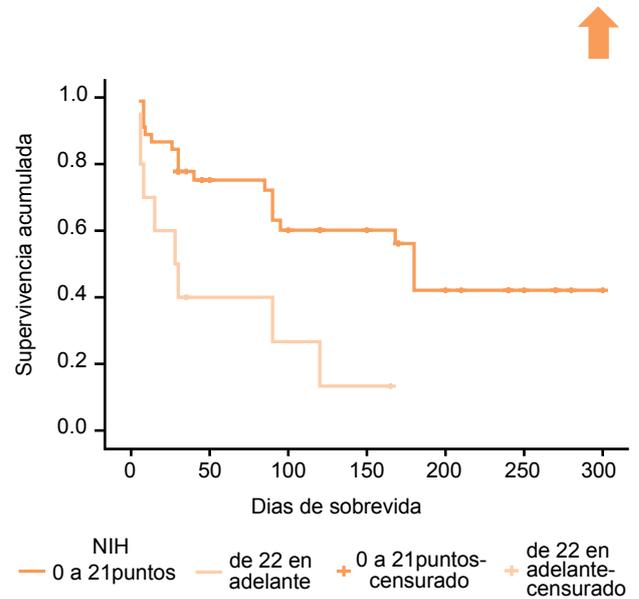


Figura 3. Tiempo de supervivencia en relación con la escala de NIH.

Cuadro 1. Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox de la escala de NIH

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>RR</i>	<i>IC del 95%</i>		<i>p</i>
				<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
Sexo	1.271	.804	3.563	.737	17.224	.114
Edad	.171	.053	1.187	1.070	1.316	** .001
Estado de conciencia	-1.906	.925	.149	.024	.910	*.039
Orientación	1.135	.890	3.110	.544	17.784	.202
Obediencia	-.045	.811	.956	.195	4.688	.956
Mirada conjugada	.371	1.096	1.449	.169	12.424	.735
Campos visuales	-	-	-	-	-	-
Paresia facial	2.039	.892	7.681	1.338	44.088	*.022
Fuerza MSD	.225	.423	1.253	.546	2.873	.595
Fuerza MSI	-.437	.313	.646	.350	1.192	.162
Fuerza MID	.477	.481	1.611	.627	4.135	.322
Fuerza MII	1.117	.478	3.056	1.198	7.795	*.019
Ataxia	-1.559	.898	.210	.036	1.223	.083
Sensibilidad	-.228	1.011	.796	.110	5.780	.822
Lenguaje	.538	.464	1.712	.690	4.249	.246
Disartria	.466	.359	1.594	.789	3.222	.194
Atención	.319	.693	1.376	.354	5.356	.645
Diabetes	1.215	.979	3.372	.495	22.976	.214

* Significativo cuando $p < 0.05$, ** Significativo cuando $p < 0.01$.

B = coeficiente de correlación, SE = error estándar, RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza.

de 10 años menos, la escala promedio 8.6 ± 8.4 puntos, con una mediana de 12; no obstante, en ese caso ésta sí fue útil para la evaluación pronóstica de la EVC; esto, lógicamente, debido a la diferencia en la constitución física, alimentación y estilo de vida de ambas poblaciones.¹⁹

Entonces, si la escala de NIH arroja el resultado de una evaluación neurológica, en diversos estudios la calificación de los ítems que la conforman es diferente. En nuestro caso sólo el estado de conciencia, la paresia facial y la fuerza del miembro inferior izquierdo fueron los que evaluaron el pronóstico del paciente, de acuerdo con el déficit neurológico.

Como se reporta en diferentes estudios,¹⁴ la escala NIH ha sido modificada para aplicarse en diferentes países, ya que así como en nuestro estudio, algunos de los indicado-

res pueden afectar la confiabilidad de la prueba; dado el resultado obtenido, es lo conveniente en nuestro caso. Se trata de una propuesta para un estudio posterior, realizar adaptaciones a la escala y someterla a la validación de un grupo de expertos, obteniendo posteriormente su sensibilidad, especificidad y valor predictivo, para de esta forma poder aplicarla en esta población, tal como lo comenta el German Stroke Study Collaboration.⁹

Pudiera ser una debilidad del estudio que la escala se haya aplicado en las primeras 72 horas de iniciado el evento, mientras que en otras investigaciones se ha realizado en las 24 a 48;^{15,20,21} no obstante, este tiempo se usó en investigaciones para la validación del instrumento. Otra debilidad fue la aptitud del interobservador, que a pesar de contar con la capacitación y adiestramiento necesarios,

puede variar. El tipo de muestreo empleado no permite que este resultado sea representativo de toda la población; sin embargo, ello no le resta la validez que merece, ya que incluye a la que tuvo la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La escala de NIH no fue adecuada como instrumento pronóstico en pacientes con EVC de esta población; no obstante, no debe descartarse su uso. Se propone realizarle las modificaciones necesarias para su adaptación y uso dentro del IMSS, a través de estudios prospectivos (de cohorte y ensayos clínicos), porque estas escalas son necesarias para evaluar la evolución de este tipo de enfermedad, permitiendo actuar según las necesidades.

REFERENCIA

- Asociación Mexicana de Enfermedad Vasculat Cerebral. Consenso mexicano de prevención y tratamiento de la enfermedad vascular cerebral. *Rev Invest Clin* 2002;54(3):245-246.
- Ruiz-Sandoval JL, González-García CK, García-Navarro V, col. Enfermedad vascular cerebral isquémica en dos hospitales mexicanos. *Rev Mex Neuroci* 2003;5(5):319-323.
- López-Hernández JA, Arredondo-Arzola VM, Santibáñez-Rodríguez R. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en pacientes hospitalizados. *Rev Med IMSS* 2000;38(3):211-217.
- Nieto de Pascual R, Guízar-Bermúdez C, Ortiz-Trejo JF. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66(1):7-12.
- Benavente O, Hart R. Stroke: Part II. Management of Acute Ischemic Stroke; *Am Fam Physician* 1999;59:2475.
- Cantú C, Talamás O, Mejía A, Rodríguez J, y col. I. Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral. *Rev Invest Clin* 2002;54(3):247-256.
- Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, et col. Short-Term, intermediate-term and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol* 2003;56:81-87.
- D'Olhaberriague L, Litvian I, Mitsias P, et al. A Reappraisal of Reliability and Validity Studies in Stroke. (Comments, opinions and Reviews). *Stroke* 1996;27:2331-2336.
- German Stroke Study Collaboration. Predicting outcome after acute ischemic: An external validation of prognostic models. *Neurology* 2004;62(4):581-585.
- DeGraba T, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. Progresión in Acute Stroke, Value of the Initial NIH Stroke Scale Score on Patient Stratification in Future Trials. *Stroke* 1999;30:1208-1212.
- Weimar C, König IR, Kraywinkel K, et al. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcomes After Cerebral Ischemia, Development and External Validation of Prognosis Models. *Stroke* 2004;35:158-162.
- Summer MM, Osdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischaemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;4:276.
- Keith MW, Weir Chj, Murray GD, et al. Comparison of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute Stroke Prognosis [Original Contributions]. *Stroke* 1996;27:1817-1820.
- Kasner SE, Cucchiara BL, McGarvey ML, Luciano JM, et al. Modified National Institutes of Health Stroke Scale can be Estimated from Medical Records. *Stroke* 2003;54:568-570.
- Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use Stroke Clinical Trials Prospective Reliability and Validity. *Stroke* 2002;33:1261-1266.
- Gresham GE, Nelly-Halles M, Wolf PA, Beiser AS, et al. Survival and Functional Status 20 or More Years After First Stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1998;29:793-797.
- Appelros P, Nydevic I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke. Predictors for death, Dependency, and Recurrent Stroke Within the First Year. *Stroke* 2003;34:122-126.
- Bussnell CD, Johnston DC, Goldstein LB. Retrospective Assessment of Inicial Stroke Severity. Comparison on the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale. *Stroke* 2001;32:656-660.
- Chang k, Tseng M, Weng H, Lin Y, et al. Prediction of Length of Stay of First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:2670-2674.
- Schlegel D, Kolb S, Luciano JM, Tovar JM, et al. Utility of NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition. *Stroke* 2003;34:134-137.
- Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective Assessment of Inicial Stroke Severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31:858-862.

Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica?

Viridiana Blas Soto,* Jorge Blas Macedo**

RESUMEN

La hipernatremia es el aumento en la concentración de sodio plasmático que excede las 145 mmol/L. Se origina, sobre todo, por la pérdida de agua o por el aporte excesivo de sodio. Los signos y síntomas neurológicos son más comunes en el adulto. Al inicio, la hipernatremia causa descenso en el contenido de agua cerebral, lo que condiciona la contracción del encéfalo, seguida de una etapa adaptativa entre 1 y 3 días. La corrección debe ser cautelosa. La rápida disminución en la concentración de sodio plasmático causa un movimiento brusco de agua hacia el cerebro, lo que puede conducir a convulsiones, daño neurológico permanente o muerte. La hipernatremia es común en el paciente hospitalizado como consecuencia iatrogénica, que se considera un factor de riesgo para mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: hipernatremia, convulsiones, mortalidad, UCI.

ABSTRACT

Hypernatremia defined as a rise in the serum sodium concentration to value exceeding 145 mmol per liter. The main cause of hypernatremia is the loss of fluid containing low sodium concentration and replacement with fluid containing high sodium concentration. Neurologic signs and symptoms are more common in adults. Hypernatremia initially causes fluid movement out of the brain there is rapid uptake of electrolytes that minimizes the decrease in brain volume, this is followed by a slower adaptive phase within 1 to 3 days. The rate of correction must be addressed when plasma sodium concentration is correct, since rapidly lowering the plasma sodium concentration causes osmotic water movement into the brain, cerebral edema, can then lead to seizures, permanent neurologic damage or death. Hypernatremia is common in hospitalized patients as an iatrogenic condition and is associated with increased risk of hospital mortality.

Key words: Hypernatremia, seizures, mortality, ICU.

La hipernatremia (concentración de sodio plasmático mayor de 145 mmol/L), independientemente de la causa que la produzca, es resultado de la pérdida de agua corporal comparada con la concentración de sodio sérico. La hipernatremia es la concentración plasmática de sodio (Na) superior a 145 mmol/L. Sobreviene cuando la

pérdida de agua corporal es excesiva o con una ganancia primaria de sodio. En la práctica clínica lo más común para el inicio de la hipernatremia es la excesiva pérdida de agua.^{1,2} En el Cuadro 1 se enlistan las causas más comunes.^{3,4,5} La incidencia varía considerablemente entre estudios; se reconoce como una alteración electrolítica relativamente común, con una variación en su presentación que depende de la población en riesgo estudiada. Se han señalado cifras de incidencia que van desde menos de 1% hasta más de 3%.^{6,7,8} En un estudio reciente, efectuado en pacientes específicamente de Medicina Interna, se reportó una incidencia de 1.2%. Se ha diferenciado la incidencia en pacientes hipernatremicos que ingresan con concentraciones de sodio elevadas de la de los que la adquieren al paso de los días; sin embargo, la diferencia es mínima en favor de los pacientes que adquieren la hipernatremia en el hospital.⁹

En estudios con pacientes hospitalizados se ha tratado de demostrar las causas más frecuentes; sin embargo, en

* Médico Residente de Urgencias Médico-Quirúrgicas. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Hospital Dr. Gaudencio González Garza. México, DF.

** Médico especialista en Medicina Interna. Adscrito al Hospital ISSSTE Dr. Santiago Ramón y Cajal. Durango, Dgo. México.

Correspondencia: Dr. Jorge Blas Macedo. Margarita 136. Jardines de Durango. Durango 34200, Dgo. México. Correo electrónico: dr_jblas@yahoo.com.mx

Recibido: 11 de febrero 2011. Aceptado: abril 2011.

Este artículo debe citarse como: Blas Soto V, Blas Macedo J. Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica? Med Int Mex 2011;27(4):349-355.

Cuadro 1 . Etiología de la hipernatremia**Pérdidas de agua**

A. Pérdidas insensibles

1. Aumento de la sudoración: fiebre, exposición a altas temperaturas, ejercicio.
2. Quemaduras
3. Infecciones respiratorias

B. Pérdidas renales

1. Diabetes insípida central
2. Diabetes insípida nefrogénica
3. Diuresis osmótica: glucosa, urea, manitol.

C. Pérdidas gastrointestinales

1. Diarrea osmótica: lactulosa, malabsorción, algunas infecciones enterales.

D. Alteraciones hipotalámicas

1. Hipoplasia primaria.
2. Reajuste del osmotato debido a expansión del volumen con exceso primario de mineralocorticoides
3. Hipernatremia esencial con pérdida de la función de los osmorreceptores

E. Entrada de agua en las células

1. Convulsiones o ejercicio importante
2. Rabdomiólisis

Retención de sodioA. Administración de NaCl hipertónico o NaHCO₃

B. Ingestión de sodio

la mayoría son multifactoriales, aunque se han encontrado dos causas: enfermedades febriles y diabetes mellitus descontrolada.^{10,11} Se ha comprobado que 82% de los pacientes tienen hipernatremia secundaria a pérdida de agua, es decir: hipernatremia hipovolémica y solo 8% padece hipernatremia edematosa y, sobre todo, adquirida intrahospitalariamente. Los pacientes hospitalizados son incapaces de manifestar sed, aunque tengan pérdidas extras de agua corporal, como en los que padecen: síndrome febril, diarreico o son tratados con diuréticos.¹² Aunado a lo anterior está el hecho de que el aporte de líquidos intravenosos es inadecuado en cantidad, lo que ha conducido, incluso, a una marcada pérdida de volumen extracelular. En la actualidad, la hipernatremia intrahospitalaria se ha estudiado en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos a donde la mayoría de los pacientes llega con factores que obligan a depender de la administración de soluciones intravenosas por intubación nasogástrica, tra-

queal, hemorragia de tubo digestivo o ayuno obligatorio. El resultado de los estudios específicos mostró información de los pacientes hospitalizados de un servicio de Medicina Interna. Los pacientes con hipernatremia fueron en proporción similar; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el servicio de Medicina Interna, los pacientes de la unidad de cuidados intensivos tuvieron reportes seriados de electrolitos séricos, pero no se les dio la importancia requerida.¹³

En la actualidad se ha puesto atención a los desajustes en los electrolitos séricos de los pacientes hospitalizados como los internados en unidades especializadas (como las unidades de cuidados intensivos), pero la insistencia ha sido más en la hiponatremia que en la hipernatremia, quizá por considerarse la alteración electrolítica más común; en Estados Unidos se estima una prevalencia hasta de 30% en las unidades de cuidados intensivos. La hipernatremia abarca un límite que va de 0.3 a 8.9% en el

paciente hospitalizado.¹⁴ Existen pocos estudios clínicos interesados en encontrar una relación entre mortalidad e hipernatremia, aunque hay poca información al respecto. Palevsky y colaboradores observaron que la mortalidad era de 41% en adultos hospitalizados; sin embargo, sólo se atribuyó como un factor contribuyente en sólo 16% de los fallecimientos. Mandal y su equipo de investigadores informaron 66% de mortalidad sumando pacientes hospitalizados y externos que fueron identificados sólo por el resultado de laboratorio en 166 pacientes revisados.¹⁵ Hace poco, en una unidad de cuidados intensivos para pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos, un equipo de investigadores encontró que concentraciones de sodio sérico mayores de 160 mmol/L fueron un predictor independiente de mortalidad.¹⁶

Cuantificar la influencia de la hipernatremia en la mortalidad del paciente hospitalizado adulto es complicado; cuando sobreviene esta alteración electrolítica se acompaña de otros electrolitos anormales y, sobre todo, en un marco en donde generalmente el paciente padece una enfermedad descompensada. Algunos estudios no son claros a este respecto por lo que es importante conocer si los pacientes fallecieron antes o después de corregirse la hipernatremia. En el estudio de Liamis y sus colaboradores se reporta que 15% de los pacientes falleció cuando aún estaban hipernatremicos, pero en vías de corrección los autores señalan que quizá la cifra de 15% sea correcta como causa contribuyente de la hipernatremia en el desenlace fatal. Por último, los mismos autores concluyen que el pronóstico del paciente hipernatremico depende más del manejo integral a la causa de la enfermedad que de la edad y el grado de natremia.¹⁷

Patogénesis

La hipernatremia siempre se manifiesta como un síndrome hiperosmolar, aunque hay desacuerdo en el tiempo transcurrido desde su inicio; aguda cuando persiste hasta por 48 h y crónica después de este lapso. Esta división tiene hasta cierto punto implicaciones terapéuticas. En general, para fines didácticos, la hipernatremia difícilmente se inicia por pérdida de agua corporal sin una causa desencadenante; es decir, existe un mecanismo que interfiere con la ingestión de agua, por lo que la población que padece esta alteración es de pacientes muy jóvenes, muy viejos o muy enfermos, imposibilitados para manifestar sed y satisfacerla. La defensa normal frente a la hipernatremia es la activación

de la hormona antidiurética y de la sed por los receptores hipotalámicos lográndose: retención de agua e incremento en el aporte a través de la ingestión, con ello se consigue la normalidad en la concentración plasmática de sodio. Estos dos mecanismos se activan cuando la osmolaridad plasmática (Posm) excede 285 mosmol/kg, manteniéndose en un rango de 1-2%, lo que habitualmente se encuentra entre 280 y 290 mosmol/kg. El mecanismo de la sed es el más importante para hacer frente a la hipernatremia, razón por la que nunca se manifiesta en adultos con un estado de alerta con mecanismo de la sed intacto y con acceso al agua.¹⁸

Cuando sobreviene la hipernatremia, todas las células del organismo se reducen en tamaño, que es proporcional al grado de reducción del volumen celular; sin embargo, los mecanismos regulatorios internos permiten restaurar, en muchas células, su volumen casi normal. Los eritrocitos y las neuronas tienen esta habilidad para regular su volumen. Una vez que han pasado más de 48 horas de hipernatremia; es decir, el inicio de considerarse crónica, tendrá un volumen normal a expensas del contenido de solutos intracelular aumentado.¹⁹ En ese momento, rápidamente se restaura la osmolaridad que originará una “hinchazón” celular, lo que en la mayor parte de los órganos del cuerpo no tendrá mayor consecuencia; sin embargo, en el cerebro es devastadora, pues aparecen: edema cerebral, herniación y la muerte.²⁰ De ahí la importancia del tratamiento cauteloso en la hipernatremia crónica, punto que se abordará más adelante.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas más prominentes son los vinculados con el sistema nervioso central. Se trata de un síndrome hiperosmolar; por lo tanto, la letargia, debilidad, apatía o espasticidad, hiperreflexia, convulsiones y coma se iniciarán dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de la hipernatremia y del grado de la misma.²¹

En un estudio realizado por Chassagne y su grupo en una unidad para atención de pacientes geriátricos para evaluar los signos y síntomas coexistentes en pacientes hipernatremicos se demostró que la mayor parte de los signos clásicos de deshidratación fueron irregulares en su presentación; el más constante fue la hipotensión arterial, pero invariablemente el estado de conciencia se modificó. Por desgracia, en la mayoría de los pacientes existen enfermedades previas que, incluso, les

han condicionado la disfunción neurológica con daño severo, lo que dificulta separar el daño condicionado por la hipernatremia del preexistente. Incluso, en 30% de la población estudiada se encontró hipernatremia en pacientes con mal control glucémico, lo que trae consigo el vínculo hiperglucemia-hipernatremia; la relación aparece cuando los pacientes hiperglucémicos sólo tienen signos y síntomas neurológicos y de manera concomitante cursan con hipernatremia.²³

Tratamiento

En el tratamiento de la hipernatremia, la meta es corregir la osmolaridad y el volumen de agua corporal, lo que sin duda conducirá a valorar adecuadamente el volumen extracelular, como se muestra en la Figura 1. Es lamentable que la evaluación clínica del volumen extracelular sea engañosa y condicione la utilización del monitoreo invasor en busca de llenado ventricular y volumen minuto cardíaco.²⁴

Otra estrategia útil es la medición de la concentración de sodio y de la osmolaridad urinaria en una muestra de orina tomada al azar (Figura 2). La concentración de sodio

menor de 10 mmol/L sugiere un volumen extracelular bajo. El enfoque a la osmolaridad para calcular el déficit de agua en el paciente hipernatrémico puede hacerse a partir de la cifra de sodio sérico reportada o corregida, como en el curso de la hiperglucemia concomitante.^{25,26} Esto se basa en asumir que la reducción del volumen extracelular es inversamente proporcional al incremento en la concentración de sodio. El déficit de agua es la diferencia entre el contenido normal de agua corporal y el valor calculado de agua corporal actual. Así, un paciente pesa 50 kg con una concentración de sodio de 155 mmol/L de acuerdo con la ecuación:

Déficit de H₂O = 0.6 x peso corporal (kg) x Na⁺ medido - 140

Si se sustituyen los valores reales se tendrá un déficit de 3.2 L de agua. Si existe afectación sistémica por hipovolemia debe iniciarse la administración de solución isotónica hasta garantizar la estabilidad hemodinámica. Cuando se sobrepasa la urgencia se inicia el plan para reponer el déficit de agua. Hasta ahora, queda la pregunta sin respuesta efectiva de cómo y cuánto había de infundirse de líquidos intravenosos;

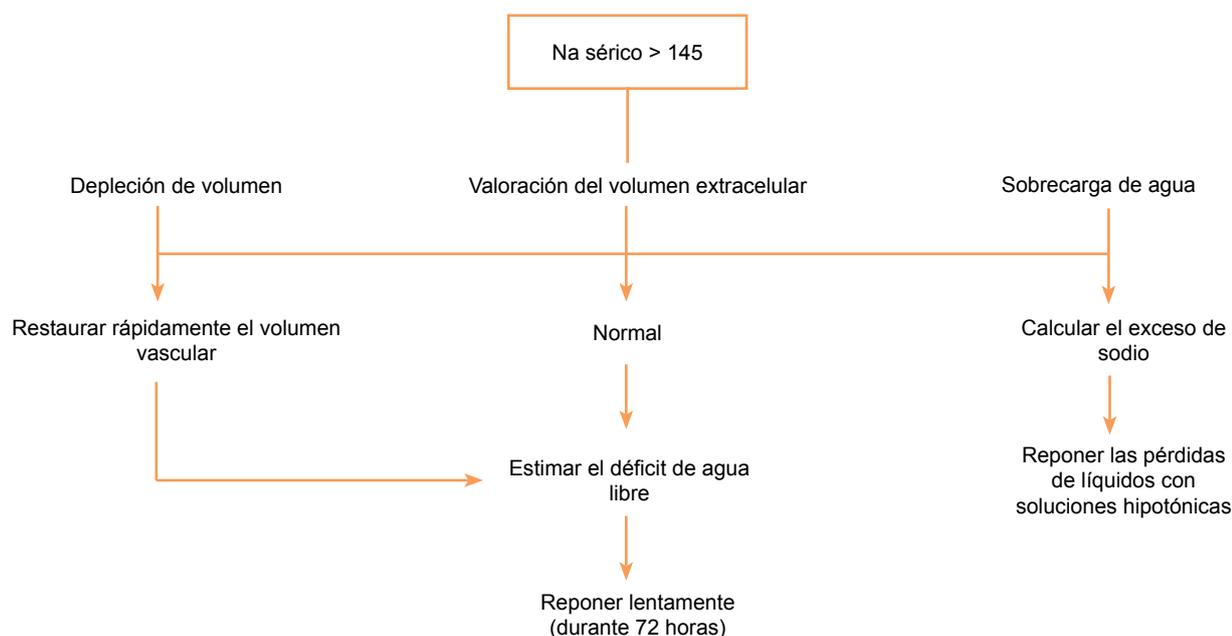


Figura 1. Enfoque de la hipernatremia sobre la base del volumen extracelular.

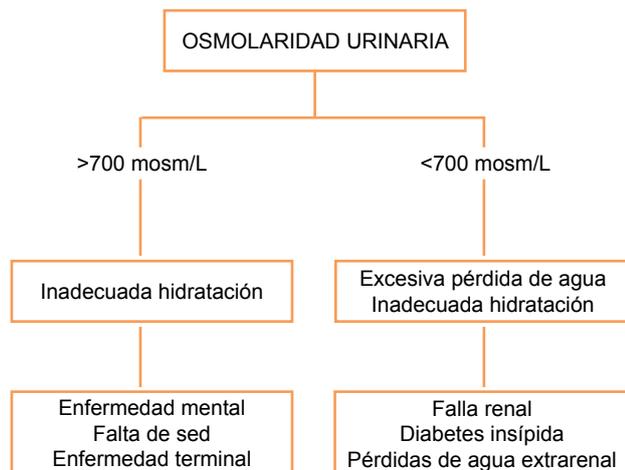


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hipernatremia

la experiencia ha demostrado que la corrección rápida es peligrosa. La disminución brusca de la osmolaridad puede producir un desplazamiento rápido del agua al interior de las células que para entonces se han protegido de la deshidratación acumulando osmolitos orgánicos (osmoles idiógenos).

El resultado del cambio brusco de la osmolaridad lleva a: tumefacción celular, crisis convulsivas o lesión neurológica con eventual estado de coma y muerte.²⁷ Enfocados a evitar las complicaciones neurológicas señaladas con el tratamiento se ha investigado cuál sería el tiempo de corrección ideal para evitar daño iatrogénico. En la actualidad existen varias fórmulas predictivas, incluso anticipando el cambio de la concentración de sodio sérico posterior a la infusión de un litro de solución intravenosa.^{28,29} Un estudio reciente, efectuado por Liamis y colaboradores, avala la ecuación propuesta por Adrogué y Madias, como una de las mejores herramientas de manejo.³⁰ Es importante subrayar que no hay hasta el momento conocimiento exacto del monto por hora o por día que sea el preciso para disminuir la hipernatremia sin provocar daño neurológico, que es conocido como mielinólisis osmótica.³¹ Hasta hoy, el consenso basado en la información sobre regulación de volumen cerebral y experiencia clínica acumulada, dicta no exceder de 1 mmol/L/h en la disminución de la natremia hasta llegar a valores normales. La corrección podría tratarse más rápidamente si la hipernatremia es de inicio menor a 12 horas.³²

La diálisis peritoneal o la hemodiálisis podrían ser útiles cuando otras medidas han sido insuficientes; sin embargo, no han demostrado aumentar la supervivencia.

La diabetes insípida y la diabetes mellitus requieren, además de hidratación parenteral enérgica, la aplicación de vasopresina en la primera e insulina en la última para autovigilancia por parte del paciente. En la diabetes mellitus no es aconsejable aplicar soluciones al 5% de glucosa, lo que en la diabetes insípida es factible pero siempre vigilando evitar la hiperglucemia o glucosuria. Es importante recordar que al prescribir dextrosa al 5% más de 500 mL por hora intravenosamente, esta solución rebasará la capacidad de ser metabolizada.³³ En el paciente diabético descompensado, con hipernatremia, no existen estudios que avalen una conducta específica, incluidas las guías de varias asociaciones médicas internacionales, por lo que hasta ahora debe trarse al paciente en la forma convencional, respetando no pasar de la velocidad recomendada en la infusión parenteral de líquidos, manejándose salina media normal (0.45%) e iniciar la vía oral en cuanto sea posible. En casos excepcionales se ha recurrido a otras medidas, como la hidratación por sonda nasogástrica o soluciones muy hipotónicas.³⁴⁻³⁸

DISCUSION

De todos los desequilibrios electrolíticos, la hipernatremia es el más sencillo y fácil de evaluar; no requiere conocer otros estudios o, si es primaria o secundaria, sólo indican que nuestro paciente requiere más agua. Para el máximo aprovechamiento conviene dirigir el tratamiento hacia dos puntos: tratar la causa condicionante y corregir la hipertonicidad. Lo primero se refiere a controlar la hiperglucemia, diarrea, fiebre, etc. El siguiente punto, su tratamiento se ha limitado en virtud de que el mismo podría condicionar daño neurológico, de utilizarse inadecuadamente; por esto, la corrección lenta es aconsejable en todos los casos en los que no se conozca con precisión el tiempo de evolución. La mielinólisis osmótica se ha descrito en asociación con hipernatremia con sodio extremadamente alto, que en animales de experimentación ha sido reproducido induciéndose natremia elevada.³⁹ Ante las diferencias existentes entre niños y adultos y en animales de experimentación, extrapolar los resultados es complicado; por eso aún no se tiene una velocidad de infusión óptima para la corrección de una natremia elevada. La recomendación

de mantener 1 mEq/L por hora en la reducción del sodio sérico inicial es el promedio más aconsejable hasta hoy por los expertos o la reducción de la natremia en 10% en las primeras 24 horas también podría ser aconsejable. De particular reflexión, sobre todo para el internista o intensivista, es el tratamiento de la hiperglucemia-hipernatremia en donde la estrategia de inicio se enfoca a preservar un estado perfusorio adecuado, evitar o corregir la hipotensión arterial con una infusión inicial de salino al 0.9% para reexpandir el volumen extracelular. Se estima, en general, que al existir hipotensión arterial hay un déficit de al menos 10-15%.

Con la restauración del volumen extracelular se promoverá la glucosuria, lo que reducirá, *per se*, la glucemia; se recomienda restaurar primero el volumen extracelular y, luego, iniciar la administración de insulina.

Enseguida será necesario iniciar el tratamiento de acuerdo con el déficit de agua calculado, sin olvidar hacer el ajuste de sodio porque la hiperglucemia causa movimiento osmótico del agua intracelular hacia el extracelular, lo que ocasiona hiponatremia por dilución. El sodio corregido se calcula al aumentar 1.6 mmol/L por cada 100 mg/dL de incremento en la glucosa sérica por arriba de lo normal.⁴⁰ Los cálculos del déficit de agua podrán realizarse de acuerdo con diferentes fórmulas publicadas,⁴¹ sin olvidar mantener el control en la reducción de la natremia y, obviamente, de la glucemia mediante la infusión de insulina.^{42,43}

En el futuro se requiere analizar un estudio propio para investigar la incidencia de hipernatremia en nuestro medio, particularmente la que sucede en el medio intrahospitalario, como se ha reportado en varios estudios internacionales que incluyen pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna y en unidades de cuidados intensivos. La importancia radica en que la mortalidad se incrementa en los pacientes que resultan hipernatremicos. Hasta ahora se han estudiado varios factores, entre ellos los hormonales, que pueden inhibir la realización de vasopresina⁴⁴ o la prescripción de medicamentos, como: DFH, lactulosa, etc; sin embargo, la homeostasis del estado hidroelectrolítico en el paciente hospitalizado depende del médico tratante, por lo que la hipernatremia será originada por una inadecuada administración de líquidos, sobre todo intravenosos.

CONCLUSIÓN

Lo señalado en este escrito lleva a considerar que el manejo de líquidos y electrolitos es una herramienta común en el quehacer del médico clínico-hospitalario, pero también una fuente de complicaciones que pueden dividirse en: las derivadas del volumen y la tonicidad del líquido intravenoso empleado. Las consecuentes de la primera serían al sistema cardiorrespiratorio, las segundas con repercusión primaria al sistema neurológico. Considerando que la mortalidad es mayor en los casos de hipernatremia intrahospitalaria, conviene enfocar nuestros esfuerzos a vigilar estrechamente nuestros protocolos de fluidoterapia mediante:

- Monitoreo diligente de electrolitos séricos.
- Revisar el estado hídrico y el equilibrio de líquidos cuando el sodio sérico sea de 150 o mayor.
- La corrección de la hipernatremia en cuanto a velocidad deberá ser proporcional al tiempo de inicio.
- La meta del tratamiento no es normalizar números sino tratar los síntomas, así como la causa de origen.
- Las fórmulas propuestas son de interés para mejor entendimiento, pero no implica que deban seguirse al pie de la letra.

REFERENCIAS

1. Singer GG, Brenner MB. Alteraciones de líquidos y electrolitos. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;303-310.
2. Marino LP. The ICU Book. 2ª ed. Baltimore: William Wilkins, 1998;631-640.
3. Rose BD, Post TW. Situaciones de hiperosmolaridad-hipernatremia. En: Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido. 5ª ed. Madrid: Marbán, 2002;747-793.
4. Ayus JC, Caramelo C. Trastornos del equilibrio del agua. En: Shoemaker. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 4ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2002;834-838.
5. Sterns RH, Narins RG. Hyponatremia and hypernatremia. En Adroque. Acid-Base and electrolyte disorders. New York: Churchill Livingstone, 1991;161-174.
6. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. Ann Intern Med 1996;124:197-203.
7. Mahowald JM, Himmelstein DU. Hyponatremia in the elderly: relation to infection and mortality. J An Geriatr Soc 1981;29:177-180.

8. Himmelstein DU, Jones AA, Woolhandler S. Hypernatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect. *J An Geriatr Soc* 1993;31: 466-471.
9. Lianis G, Nasilist, Donnas M, Spyron A, et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatremia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Trasplant* 2008;23:136-143.
10. Paleusky PM. Hypernatremia. *Semin Nephrol* 1998;18:20-30.
11. Borra SI, Beredo R, Kleinfeld M. Hypernatremia in the aging; causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc* 1995;87:220-224.
12. Snyder NA, Feigal DW, Areff AI. Hypernatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987;107:309-319.
13. Polderman KN, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJM, et al. Hypernatremia in the intensive care unit: An indicator of quality of care? *Crit Care Med* 1999;27:1105-1108.
14. Devita MU, Gardenswartz MH, Konechy A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hipernatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990;34:163-166.
15. Mandal AK, Saklayen MG, Hillman NM, Market RJ. Predictive factors for high mortality in hypernatremia patients. *An J Emerg Med* 1997;15:130-132.
16. Alyagari U, Derbert E, Diringner HN. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Critic Care* 2006;21:163-172.
17. Lianis G, Kalogiron M, Sangus V, Elisa FM. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1564-1569.
18. Adroque HJ, Madias NF. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493-1499.
19. Mac Manus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995;333:1260-1266.
20. Kang SK, Kim W, Nan S. Pathogenesis and treatment of hypernatremia. *Nephrol* 2002;92:14-17.
21. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth* 2009;56:151-167.
22. Chasagne P, Druesne L, Capet C, Menard JF, Borcoff E. Clinical presentation of hypernatremia in the elderly patients: a case control study. *J An Geriatr Soc* 2006;54:1225-1230.
23. Milionis HJ, Lianis G, Elisaf MS. Plasma sodium changes in the hyperglycemic state: clinical aspects of pathophysiology and management. *Int J Diabete Met* 2001;9:60-66.
24. Mc Gee S, Abernethy W, Simel DL. Is this patient hypovolemic. *JAMA* 1999;28:1022-1209.
25. Katz MA. Hyperglycemia induced hyponatremia calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289:843-844.
26. Lianis G, Giamoutsos C, Elisaf MS. Hyperosmolar Nonketotic syndrome with hypernatremia: how can we monitor treatment? *Diabetes-Metabolism* 2000;26:403-405.
27. Gennari FJ. Serum Osmolality: uses and limitations. *N Engl J Med* 1984;310:102-105.
28. Nguyen MK, Kurtz I. A new quantitative approach to the treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:125-137.
29. Nguyen MK, Kurtz I. Analysis of current formulas used for treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:12-16.
30. Adroque HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997;23:309-316.
31. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000;13:691-697.
32. Moder KG, Hurley DL. Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature *Mayo Clin Proc* 1990;65:1587-1594.
33. Hilton A, Pellegrino Va, Scheinkestel CD. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *MJA* 2008;189(9):509-513.
34. Stoner DF. Hyperosmolar hyperglycemic state. *An Fam Physician* 2005;71:1723-1730.
35. Moghissi ES, Korytkowsky MT, DiNardo M, et al. American Association of clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-1131.
36. Ferg PU. Hypernatremia and hypertonic syndromes. *Med Clin North An* 1981;65:271-290.
37. Worthley LI. Hyperosmolar coma treated with intravenous sterile water. A study of three cases. *Arch Intern Med* 1986;146:945-947.
38. Tanaka S, Kabayashi T, Kamanami D, et al. Paradoxical glucose infusion for hypernatremia in diabetic hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *J intern Med* 2000;248:166-168.
39. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000;13:691-697.
40. Franke DA, Scheinkestel DC, Hilton KA, Pellegrino AN. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *Med J Aust* 2009;190:718-725.
41. Minhtri K, Nguyen MJ, Kurtz I. Analysis of current formulas used for treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:12-16.
42. Smiley D, Rhee M, Pengl R, Mulligan P, et al. Safety and efficacy of continuous insulin infusion in noncritical care settings. *J Hosp Med* 2010;5:212-217.
43. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, et al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006;200:1-9.
44. Joehberger S, Mayr Nd, Luckner G, et al. Serum Vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:293-299.

Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria

Ernesto Alcántar-Luna¹, Raúl Carrillo-Esper², Martín Alberto Herrera-Cornejo³, David Jaimovich⁴, Luis López-García⁵, Marco Antonio Ramos-Corrales⁶, Julián Enrique Valero Rodríguez⁷, Isaac M Vázquez Delgado⁸, Asiscló Villagómez Ortiz⁹, Jorge Aldrete Velasco¹⁰, Diego Armando Luna Lerma¹¹, Lilia Cote Estrada¹², Jorge Alfonso Pérez-Castro¹³

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hospitalarias en el mundo. Aunque se desconocen los datos exactos de su epidemiología en nuestro país, lograr la uniformidad de criterios entre las especialidades implicadas en su profilaxis y tratamiento permitirá tener un panorama más claro de esta enfermedad y contribuirá a un tratamiento más racional e interdisciplinario, que se reflejará en mejor calidad y seguridad de atención a los pacientes y elevación del conocimiento de este padecimiento. Esta es una justificación suficiente para el esfuerzo dirigido por el trabajo colegiado de expertos y especialistas en el tema, que se dieron a la tarea de desarrollar un algoritmo de manejo para la profilaxis del paciente hospitalizado con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Este grupo de expertos, reunidos en una sesión de trabajo plenario, lograron criterios de uniformidad y llegaron al acuerdo, por consenso, de emitir una serie de recomendaciones congruentes con las evidencias científicas, que serán de gran utilidad para la atención del paciente en el ámbito hospitalario mexicano.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica venosa, profilaxis, calidad, tratamiento, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is a major cause of morbidity and hospital mortality in the world. Although exact figures are unknown in our country, to achieve uniformity of criteria among the specialties involved in the prophylaxis and treatment will have a clearer picture of this entity and contribute to a more rational and interdisciplinary approach, managing to improve the quality of care for patients and raise the level of awareness of this entity. This is a sufficient justification for the effort led by collegiate work of experts and specialists in the field, was given the task of developing a management algorithm for prophylaxis in hospitalized patients at risk of venous thromboembolic disease. This group of experts at a plenary working session, achieved uniformity criteria and reached agreement by consensus, so that the bibliography is updated and revised to try to adapt to our current hospital situation.

Key words: Venous thromboembolism, prophylaxis, quality, treatment, pulmonary embolism, deep vein thrombosis.

La enfermedad tromboembólica venosa es un padecimiento común en la población general; en México, cada año se registran entre 150,000 y 200,000 casos nuevos.¹ En Estados Unidos, la incidencia es mayor de dos millones de casos por año (145/100,000), y se asocia con una mortalidad anual de 100,000 casos.² La incidencia de trombosis venosa profunda varía con la edad; se informa de un caso por cada 10,000 habitantes en adultos jóvenes contra 1 caso por cada 100 adultos mayores.³

Son numerosos los factores que predisponen un evento de trombosis venosa: periodos prolongados de

inmovilización (25% de los casos), antecedentes de tromboembolismo venoso (19%), neoplasia maligna (17%), cirugía o traumatismo en los últimos tres meses (13%) y consumo de anticonceptivos orales (4%).^{4,5}

La tromboprofilaxis juega un papel muy importante en el cuidado y tratamiento de los pacientes no quirúrgicos y quirúrgicos, y es una práctica basada en principios sólidos y en evidencia científica. Aun así, es común que sobrevengan complicaciones relacionadas con eventos trombóticos. La finalidad de la tromboprofilaxis es reducir el riesgo de complicaciones y muerte con la mayor seguridad y eficacia.⁶

OBJETIVO

Proponer un instrumento (algoritmo) para la aplicación de tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado, que facilite mejores y más seguras prácticas.

Las recomendaciones del algoritmo son resultado del consenso y evidencia científica obtenida en una reunión de expertos (médicos urgenciólogos, anes-
tésiólogos, cardiólogos, internistas y cirujanos) de México.

USUARIOS

Médicos, enfermeras y residentes implicados en el tratamiento del paciente con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

- ¹ Especialista en Medicina Interna, Hospital de Especialidades del IMSS-Jalisco.
- ² Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.
- ³ Especialista en Medicina Interna, Hospital Juárez de México.
- ⁴ President of Quality Resources International, Chicago, Illinois, EUA.
- ⁵ Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas y coordinador de programas médicos, División de Hospitales del IMSS (Dirección de Prestaciones Médicas).
- ⁶ Jefe de la Unidad Coronaria, UMAE. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.
- ⁷ Director del Hospital General de Irapuato, Guanajuato. Especialista en Medicina crítica.
- ⁸ Presidente del Colegio Mexicano de Medicina de Emergencia A.C.
- ⁹ Jefe del servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles, Clínica Londres y del Hospital Regional "1° de Octubre del ISSSTE".
- ¹⁰ Médico internista colegiado.
- ¹¹ Médico general certificado por CONAMEGE.
- ¹² Expresidenta de la Asociación Mexicana de Cirugía General y Asesor Médico de la Unidad de Atención Médica del IMSS.
- ¹³ Comisionado de Seguridad en el Paciente de la Academia Mexicana de Cirugía.

Correspondencia: Dr. Martín Alberto Herrera Cornejo. Av. Insurgentes Sur 569-sexto piso, colonia Nápoles, México DF. Correo electrónico: martinhercor@prodigy.net.mx
Recibido: 18 de noviembre 2010. Aceptado: abril 2011.

Este artículo debe citarse como: Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria. *Med Int Mex* 2011;27(4):356-369.

www.nietoeditores.com.mx

METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO

a) Conformación del grupo

Se invitó a participar en la elaboración del documento a 13 médicos especialistas de la Ciudad de México y de los estados de la República y Chicago Illinois, EUA. Las invitaciones se fundamentaron en criterios de experiencia en el tema y conocimiento de la metodología de consensos.

b) Desarrollo

Los participantes definieron el alcance del documento, los temas a evaluar y las preguntas relevantes a las que se debería dar respuesta.

Se estableció una mesa de discusión con los siguientes temas:

1. Estratificación del riesgo trombótico.
2. Calificación del riesgo de sangrado.
3. Estratificación del riesgo de sangrado.
4. Tratamiento:
 - a. De la trombosis venosa profunda
 - b. De la tromboembolia pulmonar
 - c. De la trombosis venosa profunda relacionada con el catéter
 - d. De anticoagulación profiláctica en pacientes hospitalizados.

El objetivo primario fue la discusión y elaboración de conclusiones actualizadas para el manejo profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente hospitalizado. El grupo de expertos decidió tomar como válidas y como punto de partida las siguientes guías: Guías para el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (*Revista Mexicana de Anestesiología*, 2006),² American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (*CHEST*, 2008),⁷ Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de anestesia regional y anticoagulación (*Revista Mexicana de Anestesiología*, 2009),⁸ Recomendaciones para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (*Gaceta Médica de México*, 2007)⁹ y Parámetros de práctica clínica basados en evidencia en tromboprofilaxis: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente con cáncer (*Gaceta Mexicana de Oncología*, 2009).¹⁰

c) Exoneración

Este documento es sólo una herramienta útil para mejorar las decisiones médicas. Debe utilizarse teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los medios locales.

Los nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica común, aun antes de que esta guía se actualice.

d) Justificación y evidencia

En México existe la necesidad de desarrollar y difundir lineamientos acerca de diversos aspectos de la medicina debido a la gran disparidad de criterios o a la simple desinformación, que propician conductas diagnósticas y de tratamiento distintas en cada institución, hospital, servicio e, incluso, médico.

Esta falta de uniformidad impide obtener datos epidemiológicos, desarrollar investigación clínica coherente, planificar los recursos de manera óptima y cumplir con el propósito más importante: disminuir la morbilidad y mortalidad en el ámbito hospitalario. Aunque se desconocen los datos exactos de la epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa en México, la mayor uniformidad de criterios entre las especialidades implicadas en su prevención, diagnóstico y tratamiento aclarará el panorama de esta enfermedad y contribuirá al abordaje más racional y multidisciplinario. Esta opción de algoritmo tiene la intención de ser una herramienta de uso fácil y práctico en el servicio hospitalario que mejore la calidad y seguridad de atención de los pacientes, ahorrar recursos y elevar el nivel de conocimientos de esta enfermedad tan frecuente.

Incidencia y grupos de edad en riesgo

La enfermedad tromboembólica venosa está constituida por la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar. A pesar de los avances en la profilaxis, aún es causa frecuente de mortalidad en pacientes hospitalizados.¹¹

La incidencia de trombosis venosa profunda va de 1 caso por cada 10,000 adultos jóvenes a 1 caso por cada 100 adultos mayores. En personas de 65 a 69 años la incidencia es de 1.8 casos por cada 1,000 habitantes-año y aumenta a 3.1 casos por cada 1,000 habitantes por año en el grupo comprendido entre 85 y 89 años.¹²

De los decesos, 75% tienen lugar en las primeras horas posteriores al inicio de la tromboembolia pulmonar, mientras que la causa de muerte en los restantes probablemente se deba a tromboembolia pulmonar recurrente durante las dos semanas que siguen al episodio inicial.¹³

Datos nacionales

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, entre 1985 y 1994 se realizaron 1,032 necropsias de 3,751 defunciones. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar se estableció en 231 casos y en 100 de ellos la tromboembolia pulmonar fue masiva; sin embargo, llama la atención que clínicamente el diagnóstico sólo se sospechó en 18% de los pacientes. En esta revisión se informó como tercera causa de mortalidad (10%). La mayor incidencia se observó en menores de 10 años en el posoperatorio inmediato de cirugía por cardiopatía congénita.¹⁴

A pesar de la controversia con respecto a la relación entre la trombosis venosa profunda asintomática y la tromboembolia pulmonar, los estudios históricos sugieren que la trombosis venosa profunda casi siempre precede a la tromboembolia pulmonar y que ésta suele presentarse en el contexto de una trombosis venosa profunda, en la mayoría de las ocasiones asintomática. En 82% de los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda confirmada por angiografía se presenta al mismo tiempo trombosis venosa profunda demostrada por flebografía y en 21% con diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda se encuentran reportes de gammagrama pulmonar con alta posibilidad de tromboembolia pulmonar aguda.¹⁵

Estudios epidemiológicos

Gran parte del conocimiento epidemiológico de la enfermedad tromboembólica venosa se obtuvo de estudios en pacientes quirúrgicos; existen pocos estudios en pacientes con patología médica que permitan conocer la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. Uno de éstos fue el estudio Medenox¹⁶ que incluyó 1,102 pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Uno de los objetivos fue establecer la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa mediante flebografía bilateral o ultrasonido Doppler color (USD). En el día 14 del estudio se excluyeron 236 pacientes debido a falta de cualquiera de los estudios solicitados, por lo que sólo se incluyeron 866 pacientes en tres grupos. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa al día 14 fue mayor en el grupo

placebo vs los grupos que recibieron 20 o 40 mg de enoxaparina (RR:0.37; $p<0.0001$). Al final se registraron cuatro casos de tromboembolia pulmonar no fatales (tres en el grupo placebo y una en el grupo de enoxaparina 20 mg). Por lo tanto, los pacientes con enfermedad no quirúrgica tienen un riesgo moderado para enfermedad tromboembólica venosa.¹⁶

La incidencia de trombosis venosa profunda sin tromboprofilaxis varía de 10 a 40% en pacientes con patología médica o con algún tipo de cirugía general. Esta incidencia aumenta de 50% en pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC), 60% en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y hasta 80% en politraumatizados o pacientes críticamente enfermos.¹⁷

La tromboembolia pulmonar es un proceso grave y frecuentemente infradiagnosticado en pacientes hospitalizados. En series de autopsias se ha encontrado una prevalencia de hasta 14%, sin haberse sospechado en vida en la mayoría de los casos.¹⁸ Se ha informado que más de 90% de las muertes por tromboembolia pulmonar ocurren en pacientes no tratados porque el diagnóstico no llegó a realizarse.¹⁹ Su reconocimiento y tratamiento temprano permiten disminuir la mortalidad de 30% a menos de 5%.^{20,21}

Su incidencia es muy variable, se reportan cifras de entre 0.6 a 1.8 casos por cada 1,000 personas al año; se observa una marcada dependencia de la edad, y se estima que por cada aumento en décadas de vida, la incidencia se duplica hasta alcanzar cerca de 11% a los 80 años.^{22,23} La incidencia entre pacientes hospitalizados es 100 veces mayor que la de los pacientes ambulatorios. La introducción generalizada de prácticas de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con alto riesgo haría esperable la disminución de los casos de tromboembolia pulmonar.²⁴

Con respecto a los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), de forma casi invariable la enfermedad subyacente es la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción aguda al flujo coronario y de la oxigenación miocárdica. La génesis de la enfermedad aterosclerótica es una respuesta inflamatoria de la pared vascular ante determinadas agresiones o estímulos nocivos. La hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad, el aumento en las concentraciones plasmáticas de homocisteína o las infecciones, actúan como estímulos proinflamatorios capaces de lesionar el funcionamiento de la pared vascular. El reclutamiento de

células inflamatorias, la proliferación de células musculares lisas y la acumulación de colesterol determinan el crecimiento de la placa aterosclerótica. Las placas responsables del síndrome isquémico coronario agudo tienen una alta actividad inflamatoria local, fisuras o erosiones en su superficie, trombosis intracoronaria y vasorreactividad aumentada. El síndrome isquémico coronario agudo se clasifica según la presencia o ausencia de elevación del segmento ST como parte del síndrome. Los pacientes con esa elevación tienen, casi seguramente, un infarto agudo de miocardio que requiere tratamiento inmediato de reperfusión. Los que experimentan síndrome isquémico coronario agudo sin elevación se clasifican en angina inestable o infarto agudo de miocardio con ondas Q o sin ellas. Establecer el diagnóstico y decidir las estrategias terapéuticas apropiadas para los pacientes que llegan al hospital con síntomas de isquemia miocárdica es más difícil si no hay elevación del segmento ST compatible con infarto agudo de miocardio.^{25,26}

La mayoría de los enfermos con elevación del segmento S-T sufren oclusión vascular epicárdica e isquemia del miocardio y requieren reperfusión con rapidez para restaurarles el flujo sanguíneo coronario. Sólo con el tiempo sabrá el clínico si el paciente sin elevación del segmento ST ha tenido un infarto agudo de miocardio (a juzgar por las elevaciones de los marcadores séricos cardíacos) o si sólo fue angina inestable sin necrosis del miocardio. Aunque los pacientes con elevación del segmento ST tienen, sin duda, una enfermedad aguda en el momento de su arribo al hospital y están en alto riesgo de morir, los que sufren depresión en este mismo segmento tienen, en realidad, un riesgo más elevado de morir en un plazo de seis meses (8.9%) que los que tienen elevación del S-T (6.8%). Por todos estos factores, la tromboprofilaxis ocupa un papel importante en el tratamiento de este tipo de pacientes.^{25,26}

Lo anterior es justificación suficiente para desarrollar este documento con una metodología de consenso. A continuación se mencionarán los elementos medibles de calidad, mismos que se detallan en las diferentes figuras que, a modo de algoritmos, complementan este documento.

Elementos medibles para los indicadores clínicos de calidad en tromboprofilaxis

1. Identificación precisa del paciente con dos identificadores antes de proporcionar tratamientos, medicamentos y procedimientos (Figura 1).

- a. Se emplea un proceso de colaboración para elaborar las políticas o procedimientos que aseguren la precisión en la identificación del paciente.
 - b. Las políticas o procedimientos exigen el uso de dos identificadores del paciente (nombre, número de identificación, número de seguridad social), sin incluir el número de habitación ni la ubicación del paciente.
 - c. Los pacientes se identifican antes de administrarles medicamentos, sangre o hemoderivados.
 - d. Los pacientes se identifican antes de extraerles sangre u otras muestras para análisis clínicos.
 - e. Los pacientes se identifican antes de proporcionarles tratamientos y procedimientos.
2. Listado de medicamentos de alto riesgo (Figura 1).
- a. Debe desarrollarse un listado de los medicamentos potencialmente peligrosos en la institución.
 - b. Se desarrollan políticas y procedimientos para la identificación, localización, etiquetado y almacenamiento de medicamentos potencialmente peligrosos.
 - c. Se implantan políticas y procedimientos.
 - d. Los medicamentos potencialmente peligrosos no están permitidos en las unidades de cuidados de pacientes salvo que sean estrictamente necesarios y se tomen medidas para evitar la administración inadvertida en las áreas clínicas donde esté permitido por la política.
 - e. Los medicamentos potencialmente peligrosos almacenados en las unidades clínicas están claramente identificados y almacenados de tal manera que se restringe su acceso.
3. Debe existir una lista de medicamentos basada en información sobre seguridad, eficacia y eventos adversos (Figura 1).
- a. Se controlan los efectos de los medicamentos en los pacientes, incluidos los efectos adversos.
 - b. En el proceso de control colaboran diversas disciplinas y áreas del establecimiento.
 - c. El establecimiento cuenta con una política que identifica los efectos adversos que deben registrarse en el expediente clínico del paciente y en el formato oficial de COFEPRIS para la farmacovigilancia.
 - d. Los efectos adversos se documentan en el expediente clínico, conforme a lo exigido por la política.
 - e. Los efectos adversos y las sospechas de reacción adversa medicamentosa, se notifican dentro del marco de tiempo exigido por la normatividad vigente.
4. Educación y capacitación del personal (Figura 1)
- a. La organización define la educación, las aptitudes y el conocimiento del personal.
 - b. Existe un proceso para evaluar la educación, las aptitudes y el conocimiento del personal nuevo.
 - c. La organización usa un proceso definido para uniformar y estandarizar el conocimiento y las aptitudes del personal clínico con las necesidades del paciente.
 - d. Los nuevos miembros del personal clínico se evalúan en el momento en que comienzan sus responsabilidades laborales.
 - e. El departamento o servicio al que se asigna a la persona realiza la evaluación.
 - f. La organización define la frecuencia de la evaluación permanente del personal clínico.
 - g. El proceso es uniforme en toda la organización.
5. Implantación de la clasificación de riesgo y registro en el expediente clínico (Figura 1 y Cuadro 1)
- a. Las evaluaciones iniciales por el personal médico o de enfermería incluyen la clasificación de riesgo trombótico y de sangrado y se completan en las primeras 24 horas posteriores a la admisión del paciente para hospitalización o antes, según lo indique el estado de salud del paciente.
 - b. Los hallazgos de las evaluaciones se documentan en el expediente clínico del paciente.
 - c. Las evaluaciones médicas y de enfermería se documentan en el expediente clínico del paciente en las 24 horas posteriores a la admisión.
 - d. La evaluación médica, de enfermería y el riesgo trombótico inicial se documentan antes del tratamiento anestésico o quirúrgico.
6. Aplicación de los “cinco correctos” de enfermería para el cumplimiento de la administración de medicamentos difundidos por la Secretaría de Salud más “cinco correctos” más propuestos por el grupo (Figura 1):
1. Paciente correcto.
 2. Medicamento correcto.
 3. Dosis correcta.
 4. Ruta y manera correctas.

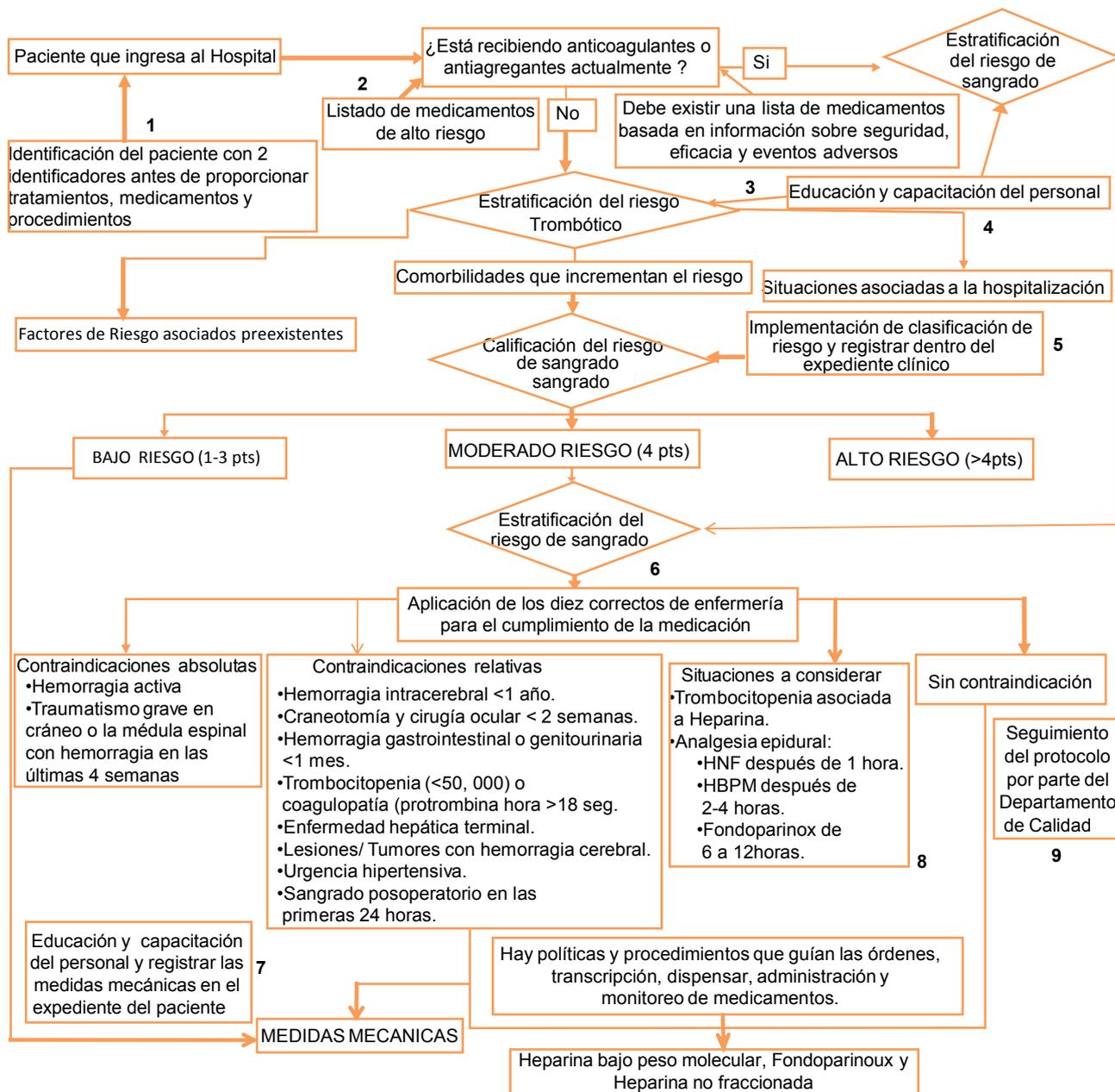


Figura 1. Algoritmo de tromboprolifaxis en el paciente hospitalizado⁷

- 5. Hora correcta.
 - 6. Documentación correcta.
 - 7. Evaluación correcta del paciente.
 - 8. Evaluación correcta del medicamento.
 - 9. Educación correcta del paciente.
 - 10. Derecho del paciente a rehusar el medicamento.
- 7. Educación y capacitación del personal y registro de las medidas mecánicas en el expediente del paciente (Figura 1).
 - a. Ver número 4 (Educación y capacitación del personal).
 - b. Las medidas mecánicas se documentan en el expediente clínico del paciente.

Cuadro 1. Calificación por puntaje de la evaluación de factores de riesgo asociados, preexistentes o comorbilidades que incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y situaciones relacionadas con la hospitalización.^{27,28}

<i>Factores de riesgo asociados preexistentes</i>	<i>Puntos</i>	<i>Comorbilidades que incrementan el riesgo</i>	<i>Puntos</i>
Hábito tabáquico. Más de 35 cigarros al día	1	Embarazo y trombofilia	3
		• Trombosis venosa profunda previa	4
Edad mayor de 60 años	1	Evento vascular cerebral isquémico con parálisis de miembros inferiores	3
Viaje con duración de seis horas o más	1	Infarto agudo de miocardio.	3
		SICA con elevación del segmento ST	3
		SICA sin elevación del segmento ST	3
Terapia farmacológica:	1	Trombofilia	
• Anticonceptivos (primera toma/primer semestre)		Factor VIII mayor de 150%	1
• Antidepresivos		Factor V Leyden	1
• Antipsicóticos		Factor V Leyden mayor de 60 años	2
• Eritropoyetina		Déficit de proteína C o S	2
• Inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol y otros)		Déficit combinado (heterocigotos)	2
• Terapia hormonal sustitutiva (duración menor a tres años)		Déficit de antitrombina	2
• Terapia hormonal combinada (estrógenos + progestágenos)		Anticuerpos antifosfolípidos	2
• Tamoxifeno o raloxifeno			
Embarazo	1	Traumatismos de miembro inferior sin cirugía	3
Puerperio	1	Diabetes mellitus descontrolada por hiperglucemia	1
Obesidad (*IMC > 30)	1	Enfermedad inflamatoria intestinal activa	2
Tromboembolia pulmonar	2	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada grave	3
Trombosis venosa profunda previa (en general)	2	Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia	1
• Tras primer episodio espontáneo	3	Hiperlipoproteinemia A	
		Hiperhomocisteinemia	1
Situaciones relacionadas con la hospitalización		Infección por virus de inmunodeficiencia humana	1
Hospitalización mayor de cuatro días en mayores de 50 años	2	Síndrome nefrótico	2
Catéter venoso central (yugular, subclavio o femoral)	1	Cáncer sin enfermedad metastásica	3
Línea arterial para monitoreo		Cáncer con enfermedad metastásica	4
Deshidratación	1	Insuficiencia cardíaca	2
		• Clase III de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA)	
		• Clase IV de la NYHA	3
Infección aguda grave	2	Vasculitis	2

*IMC: Índice de masa corporal

- c. El paciente se evalúa y reevalúa periódicamente después de implantar las medidas mecánicas.
- d. Se documenta la respuesta del paciente y se reporta al equipo médico cualquier cambio en el estado del paciente y esto también se documenta en el expediente clínico.
8. Hay políticas y procedimientos que guían las órdenes, transcripción, administración y monitoreo de medicamentos (Figura 1).

- a. Las políticas y procedimientos permiten procesos seguros para ordenar y transcribir medicamentos en la organización.
- b. Hay políticas y procedimientos que se ocupan de las acciones relacionadas con las órdenes ilegibles.
- c. El personal de relevo o sustituto está capacitado en las prácticas correctas para ordenar y transcribir.
- d. Los expedientes clínicos de los pacientes contienen una lista de los medicamentos que tomaban los pa-

cientes antes del ingreso y esta información se pone a disposición de la farmacia y de quienes brindan atención al paciente.

- e. Se deben tomar precauciones o realizar procedimientos especiales para ordenar fármacos con aspecto o nombre parecidos.
- f. Debe haber políticas y procedimientos para los tipos de órdenes o prescripciones basadas en el peso, como por ejemplo, en poblaciones pediátricas.

9. Seguimiento del protocolo por parte del Departamento de Calidad (comités de Calidad y Seguridad del paciente) (Figura 1)

- a. El Departamento de calidad guía a la organización para la prestación de servicios de atención al paciente y los esfuerzos por mejorar la calidad y la eficiencia de los servicios clínicos y el apego al programa de tromboprofilaxis.
- b. El departamento de calidad hace entrevistas periódicas con el personal para asegurar que se están aplicando las políticas y procedimientos del programa de tromboprofilaxis.
- c. El departamento de calidad asegura que se cumplan las políticas y procedimientos que guían el programa de tromboprofilaxis.
- d. El departamento de calidad utiliza herramientas para medir la conformidad y aplicación del programa de tromboprofilaxis y los hallazgos se reportan a las autoridades hospitalarias.

10. Se realizan evaluaciones iniciales a poblaciones de pacientes de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (Figura 2 y Cuadro 1).

- a. La organización realiza evaluaciones personalizadas para pacientes con factores de riesgo asociados preexistentes, situaciones vinculadas con la hospitalización y comorbilidades que incrementan el riesgo.
- b. La organización identifica las poblaciones de pacientes y situaciones especiales para las que se modifica el proceso de evaluación inicial.
- c. Estas poblaciones especiales de pacientes, incluidas las poblaciones relevantes mencionadas en la declaración de intención, obtienen evaluaciones personalizadas.

11. Se completa la evaluación inicial a todos los pacientes en las primeras 24 horas de admisión o según las necesidades del paciente (Figura 2 y Cuadro 1).

- a. La evaluación inicial permite identificar las necesidades médicas y de enfermería del paciente.
- b. En los pacientes de urgencia, la evaluación médica se adecua a sus necesidades y a su estado.
- c. Si se realiza una cirugía se hará, al menos, una breve nota y un diagnóstico preoperatorio antes de la intervención.
- d. La evaluación inicial médica y de enfermería se realiza en las primeras 24 horas posteriores a la admisión para internación o antes, según lo requiera el estado del paciente o la política del hospital.

12. Los servicios de laboratorio están disponibles para atender las necesidades de los pacientes (Figura 2).

- a. Hay servicios de laboratorio adecuados, regulares y prácticos para atender las necesidades de los pacientes con eventos tromboembólicos.
- b. Hay servicios de laboratorio de urgencia disponibles incluso fuera del horario habitual de atención.
- c. La organización ha establecido el tiempo de informe esperado para los resultados.
- d. Se monitorea la puntualidad del informe de los análisis urgentes.
- e. Los resultados de laboratorio se informan en el tiempo que respeta las necesidades del paciente.

13. Se reevalúa a todos los pacientes, a intervalos adecuados, para determinar su respuesta al tratamiento (Figura 2 y Cuadro 2).

- a. Se vuelve a evaluar a los pacientes a intervalos adecuados según su estado, plan de atención y necesidades individuales, o conforme a las políticas y procedimientos de la organización.
- b. Se vuelve a evaluar a los pacientes para planificar la continuación del tratamiento o el alta.
- c. Durante la fase aguda de su atención y tratamiento, los pacientes son reevaluados a diario por un médico, incluso los fines de semana.
- d. Las reevaluaciones se registran en el expediente clínico del paciente.

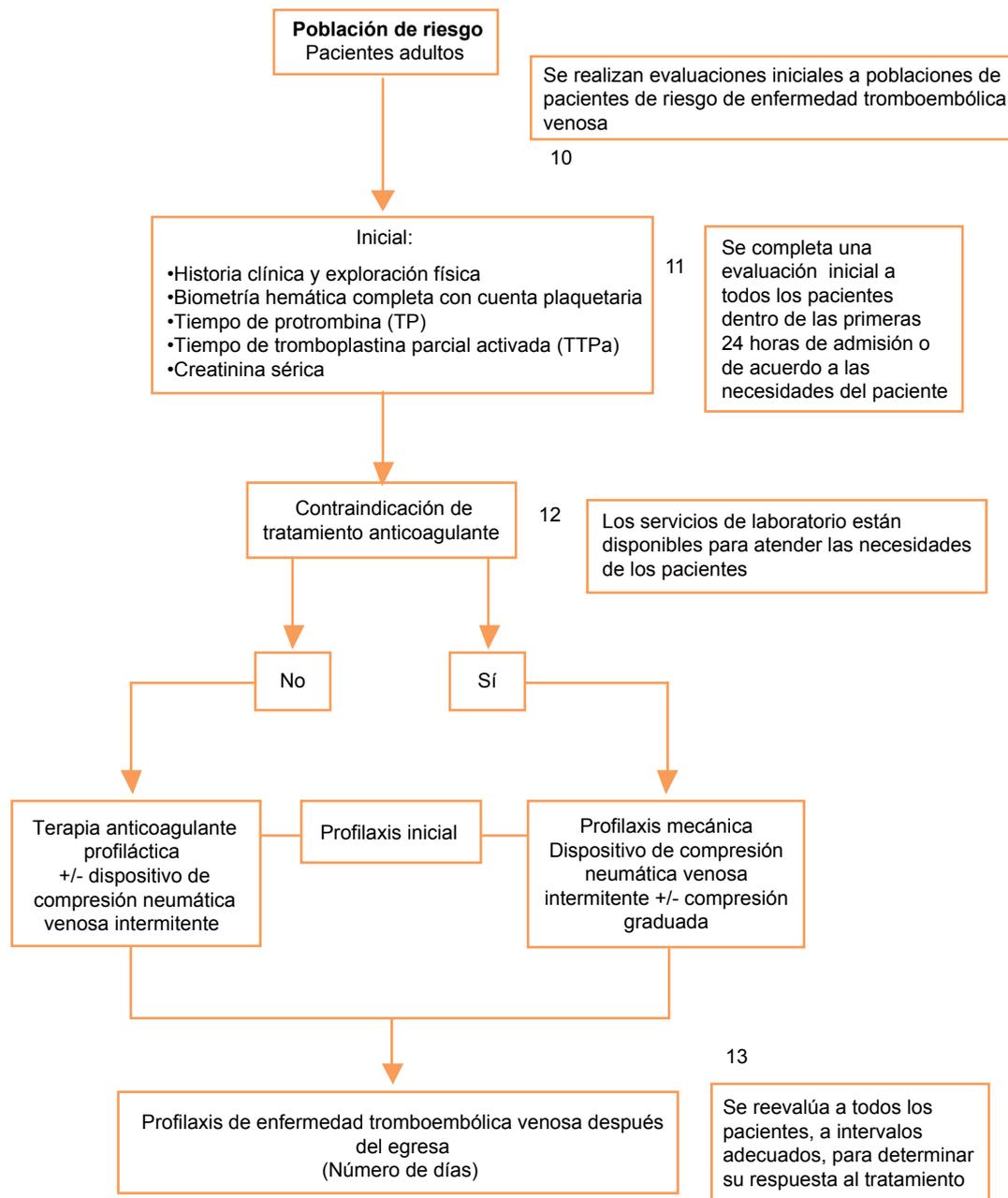


Figura 2. Algoritmo para la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados^{7,28}

Cuadro 2. Riesgo asociado de padecer enfermedad tromboembólica según puntaje obtenido. Medidas, fármacos y dosificación recomendada.^{27,28}

Riesgo	Puntaje	Fármaco y dosis
Bajo riesgo	1 a 3	Medidas mecánicas (medias neumáticas de compresión y medias antitrombóticas de mediana compresión). Deambulacion temprana
Moderado riesgo	4	Heparina 5,000 UI SC cada 8 o 12 horas o cualquier heparina de bajo peso molecular
Alto riesgo	más de 4	Enoxaparina 1mg/kg/ 24 horas SC Nadroparina 0.01 mL/kg/24 horas SC Dalteparina 120 UI/kg/24 horas SC Tinzaparina 120 UI/24 horas SC Fondaparinux 2.5 mg/24 horas SC

14. Se obtiene un consentimiento informado antes de una cirugía, anestesia, transfusión de sangre y hemoderivados y demás tratamientos y procedimientos de alto riesgo (Figura 3).

- Se obtiene el consentimiento antes de realizar procedimientos quirúrgicos o invasivos.
- Se obtiene el consentimiento antes de una anestesia (incluidas sedación moderada y profunda).
- Se obtiene el consentimiento antes de trasfunder sangre y hemoderivados.
- Se obtiene el consentimiento antes de realizar otros procedimientos y tratamientos de alto riesgo.
- La identidad de la persona que informa al paciente y a la familia se anota en el expediente clínico del paciente.

15. Se planifica y documenta la atención quirúrgica de cada paciente basándose en los resultados de la evaluación (Figura 4).

- Se evalúa y documenta la historia del paciente, su estado físico y los datos del diagnóstico, así como los riesgos y beneficios que implica el procedimiento para el paciente.
- Se planifica la atención quirúrgica de cada paciente.
- El proceso de planificación toma en cuenta toda la información de evaluación disponible.
- Previo al procedimiento se documenta un diagnóstico preoperatorio.
- Previo al procedimiento se documenta la atención quirúrgica planificada.

16. Se aplican los conceptos del proyecto de la OMS “Cirugía Segura Salva Vidas” (Figura 4).

- Se asegura que es el paciente correcto, procedimiento correcto, sitio correcto.
- Se marca el sitio quirúrgico con tinta indeleble.
- Se verifica el tipo y método de anestesia.
- Se verifica que todo el instrumental y equipos estén disponibles.
- Antes de la incisión quirúrgica se hace una pausa o “*time out*” para verificar que todos los procesos de “Cirugía Segura Salva Vidas” se han completado.

17. Los servicios de radiología y diagnóstico por imagen están disponibles para atender las necesidades de los pacientes (Figura 5).

- Hay servicios de radiología y de diagnósticos por imagen adecuados, regulares y prácticos para atender las necesidades de los pacientes.
- Hay servicios de radiología y de diagnóstico por imagen disponibles fuera del horario habitual de atención, para casos de urgencia.
- Los resultados de los estudios radiológicos y de diagnóstico por imagen están disponibles en forma oportuna y con tiempo determinado.
- La organización ha establecido el tiempo de informe esperado para los resultados.
- Se monitorea la puntualidad del informe de los estudios urgentes.

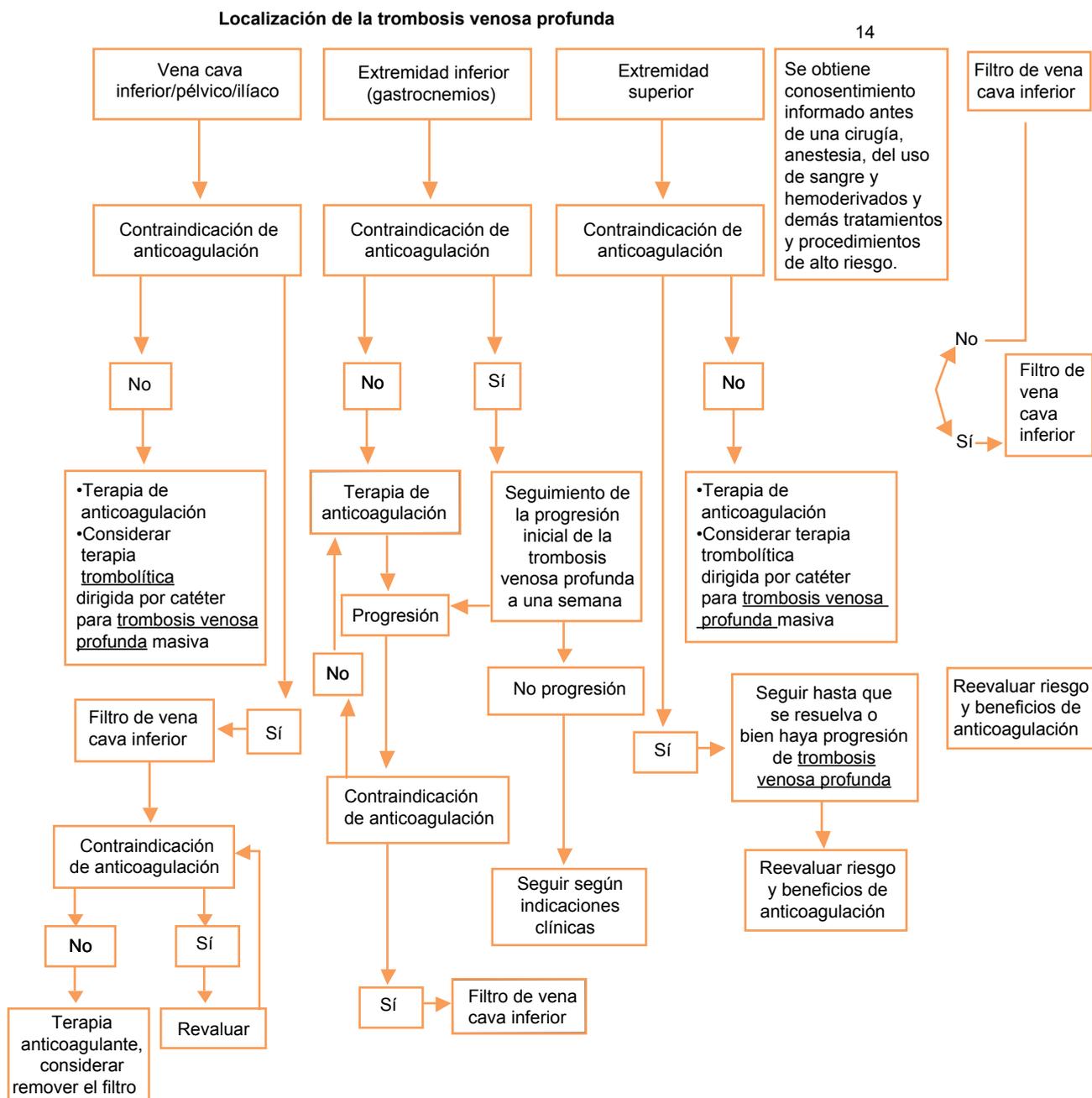


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la trombosis venosa profunda^{7,28}

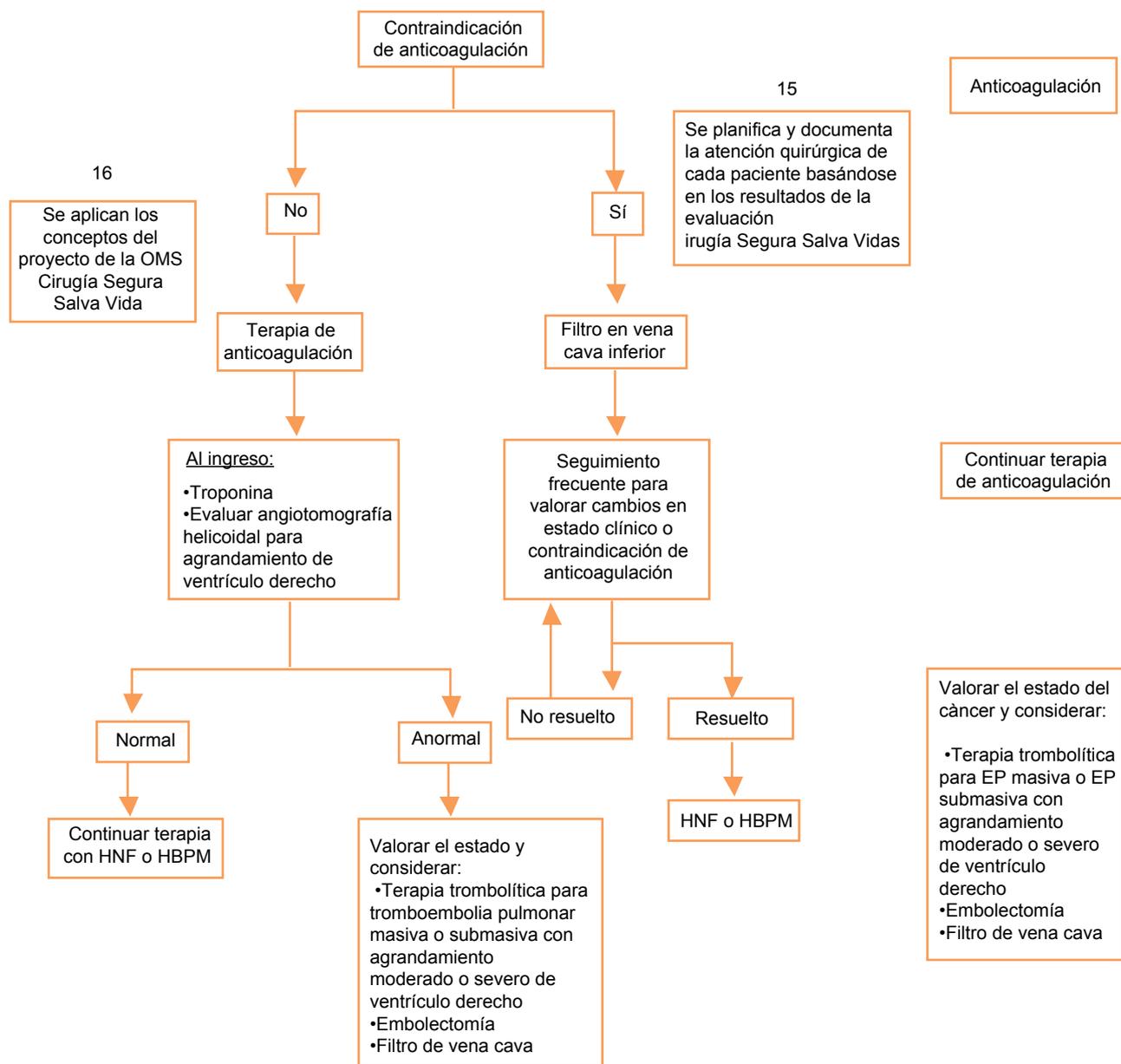


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de tromboembolia pulmonar^{7,28}

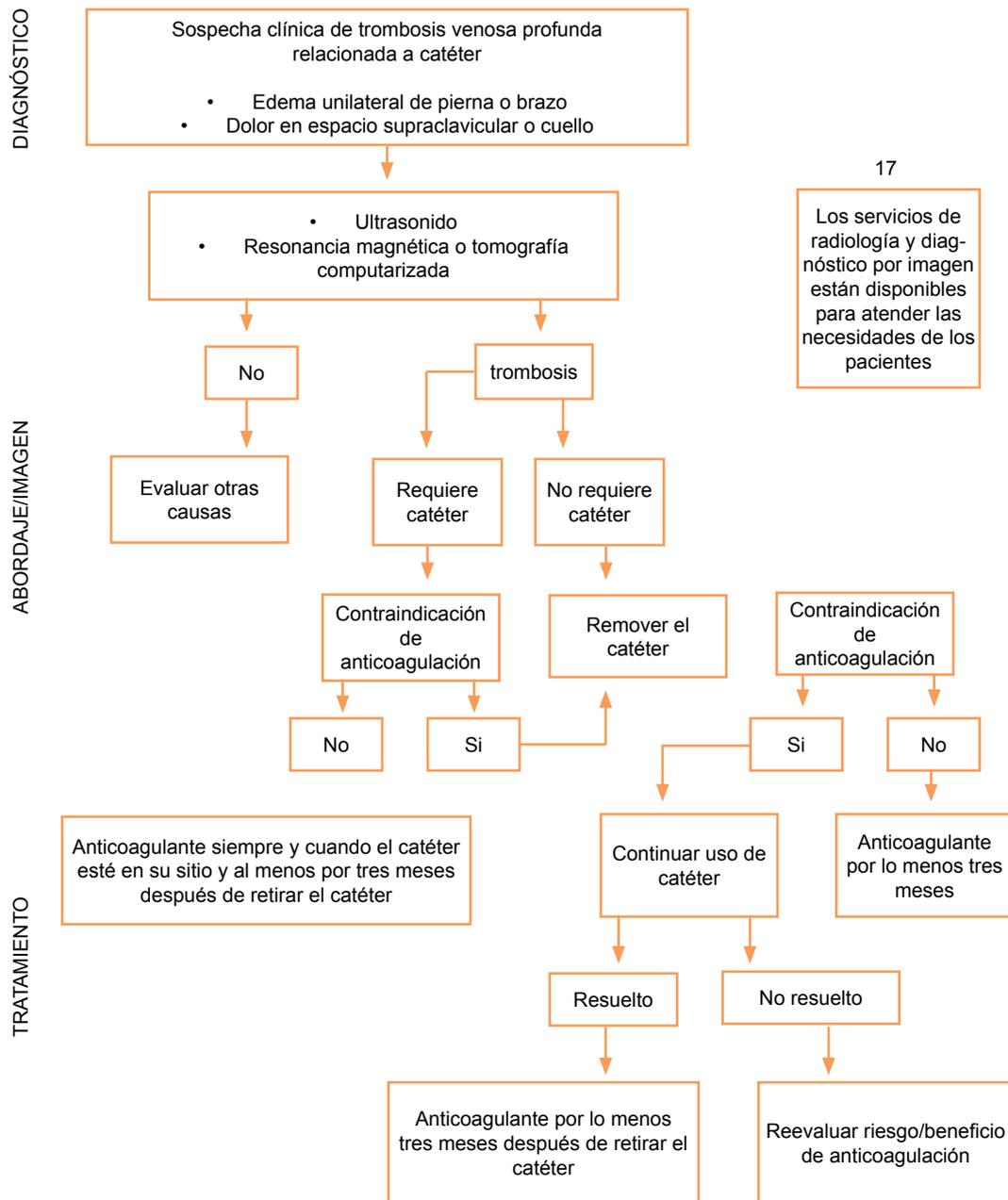


Figura 5. Algoritmo de trombosis venosa profunda relacionada con el catéter^{7,28}

- Heparinas de bajo peso molecular: deben ser utilizadas con precaución en pacientes con daño renal. Requieren ajuste de dosis y monitoreo Anti-Xa.
 - Dalteparina 5,000 unidades subcutáneas diariamente
 - Enoxaparina 40 mg subcutáneos diariamente
 - Tinzaparina 4,500 U (dosis fija) subcutánea diariamente o 75 U/kg subcutáneas diariamente (debe evitarse en pacientes mayores de 70 años de edad con insuficiencia renal)
- Fondaparinux (está contraindicada en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min y debe ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min), peso menor de 50 kg o edad mayor de 75 años
 - Fondaparinux 2.5 mg subcutáneos diariamente.

Figura 6. Terapia de anticoagulación profiláctica en hospitalización^{7,28}

REFERENCIAS

1. Sigler ML, Castañeda GR, Athié RJ. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002.
2. Villagómez A. Guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Grupo de trabajo. Rev Mex Anestesiología 2006;29 (Supl 2 oct-dic); S303-S334.
3. Grendys E, Fiorica J. Advances in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Curr Op Obstet Gynecol 1999;11:71-79.
4. Hettiarachi RJ, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk, indicators and diagnosis. Cancer 1998;83:180-85.
5. Villagómez A, Hernández S, Castro M, y col. Tromboembolia pulmonar. Acta Med Gpo Ang 2005;3(1):33-39.
6. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: What does the evidence show? A meta-analysis. Thromb Haemost 2008;99(6):1104-1111.
7. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Antithrombotic and thrombolytic therapy. Prevention of Venous Thromboembolism. CHEST 2008, 8th ed. 381S-453S.
8. Carrillo R, Zaragoza G, Mejía G, y col. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de anestesia regional y anticoagulación. Revista Mexicana de Anestesiología 2009;32 (2) S247-S276.
9. Majluf A, Villagómez A, y col. Recomendaciones para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Gaceta Médica de México 2007; 143(S1): 1-49.
10. Ochoa FJ, Carrillo R, Escudero PM, y col. Parámetros de práctica clínica basados en evidencia en tromboprofilaxis: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente con cáncer. GAMO 2009;8 (S4): 7-27.
11. Allen DJ, Chae-Kim SH, Trousdale DM. Risks and complications of neuraxial anesthesia and the use of anticoagulation in the surgical patient. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2002;15:369-373.
12. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 2003;28:172-197.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
14. Sandoval ZJ, Martínez GM, Gómez A, y col. Tromboembolia pulmonar aguda. PAC Cardio-1. Sociedad Mexicana de Cardiología. México: Intersistemas, 1998;7-9.
15. Martínez C. Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. México: Guía práctica. Alfil, 2007 (9): 123-129.
16. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis. Hematol Oncol Clin N Am 2007;21:1-11.
17. Brinkhous KM, Smith HP, et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance, which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. Am J Physiol 1999;125:683-687.
18. Pineda L, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. Chest 2001;120:791-795.
19. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. Chest 2002;122:1440-1456.
20. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998;279:458-462.
21. Suárez C. Tratamiento ambulatorio de la enfermedad tromboembólica venosa. Med Clin (Barc) 2002; 3 (Supl. 2): 43-45.
22. Hanson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. Arch Intern Med 1997;157:1665-1670.
23. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thromboses and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-593.
24. Heit J, Melton LJ, Lohse CM, Petterson, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clin Proc 2001;76:1102-1110.
25. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004;110:588-636.
26. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients without ST-elevation Coronary Syndrome. Circulation 2000;102:1193.
27. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. This guideline updates NICE clinical guideline. January 2010
28. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. National Clinical Guideline Centre, 2009.

La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica

Lina Marcela Barranco Garduño,* Juan Carlos Neri Salvador,* Héctor León Molina, Miriam del Carmen Carrasco Portugal,* Francisco Javier Flores Murrieta,** Selene Isabel Patiño Camacho**

RESUMEN

La farmacocinética poblacional tiene su principal aplicación en el estudio del comportamiento de los fármacos, mediante la estimación de valores medios de los parámetros farmacocinéticos en un grupo de individuos o una población de pacientes; así como la variabilidad interindividual asociada con dichos parámetros a partir de datos obtenidos de pacientes de la práctica clínica rutinaria. La variabilidad de la respuesta farmacológica se basa en diversas características relacionadas con la situación fisiopatológica de los pacientes, como: edad, género, peso, factores genéticos, factores ambientales, estados patológicos, situación clínica, etc. Los modelos poblacionales proporcionan una guía inicial para desarrollar regímenes de dosificación con el fin de alcanzar y mantener una determinada concentración plasmática en cada paciente. El propósito de este artículo de revisión es conocer las aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional e identificar las características intrínsecas y extrínsecas que puedan influir en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos analizados.

Palabras clave: farmacocinética poblacional, variabilidad farmacocinética.

ABSTRACT

Population pharmacokinetics has its main application in the study of the behavior of drugs, by estimating the average values of pharmacokinetic parameters in a group of individuals or a population of patients and the inter-individual variability associated with these parameters. The variability of drug response depends on various characteristics related to the pathophysiological situation of patients such as age, gender, weight, genetic factors, environmental factors, diseases, health status, etc. Population models provide an initial guide to develop dosing regimens to achieve and maintain a certain plasma concentration in each patient. The purpose of this review article is to understand the applications of population pharmacokinetic studies and identify the intrinsic and extrinsic characteristics that may influence the pharmacokinetics of the drugs tested.

Key words: Population Pharmacokinetic, pharmacokinetic variability.

La experiencia en estudios farmacológicos ha permitido apreciar la gran variabilidad que representan los parámetros farmacocinéticos en una población de pacientes; esto ha originado la realización

de estudios poblacionales orientados a cuantificar el efecto de diferentes factores (edad, peso, género, enfermedades concomitantes, entre otros) en los procesos farmacocinéticos, con el fin de minimizar la variabilidad que, en principio, era inexplicable.¹ Esta evolución ha conducido a un nuevo enfoque de los estudios farmacocinéticos que permite analizar de manera conjunta la información clínica y farmacocinética procedente de un amplio número de individuos, aún cuando la cantidad de datos de concentración disponibles por cada individuo es reducida. De esta manera, surge el concepto de farmacocinética poblacional, que trata de sistematizar la información sobre la cinética de fármacos en grupos de pacientes y que puede definirse como el estudio de las características básicas de un fármaco disponible en la población, considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual; la estimación de la variabilidad es el principal objetivo del estudio poblacional.^{2,3}

* Unidad de Investigación en Farmacología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ismael Cosío Villegas.

** Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

Correspondencia: Dra. Lina Marcela Barranco Garduño. Unidad de Investigación en Farmacología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México 14080 DF. Correo electrónico: marcela_barranco@hotmail.com
Recibido: 5 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Barranco-Garduño LM, Neri-Salvador JC, León-Molina H, Carrasco-Portugal MC, y col. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. Med Int Mex 2011;27(4):370-377.

www.nietoeditores.com.mx

La farmacocinética poblacional considera diferentes factores: el horario en el que se administran las dosis, el número de muestras por paciente y la cantidad de pacientes asignados al diseño. En función de ello, los estudios poblacionales pueden clasificarse en tres grupos:

- 1) Diseño en el que se obtiene una muestra de cada paciente. Este método estima la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o séricas de un fármaco y permite realizar en forma cualitativa una correlación de las covariables, identificando diferencias entre subpoblaciones. Sin embargo, este diseño requiere una gran cantidad de pacientes para que los resultados puedan ser confiables.
- 2) Diseño de dos o tres muestras por cada paciente obtenidas en el estado estable. Este diseño estima parámetros farmacocinéticos y permite separar la variabilidad inter e intraindividual mediante un modelo no lineal de efectos mixtos, requiere un mínimo de 50 sujetos.
- 3) Diseño de más de tres muestras. En este tipo de diseño se toman múltiples muestras de acuerdo con un perfil de concentración-tiempo posterior a la administración del fármaco. Este tipo de diseño permite la estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de un fármaco y explora la relación entre la farmacocinética del medicamento y las características demográficas y fisiopatológicas, utilizando un modelo no lineal de efectos mixtos.⁴⁻⁹

La importancia del conocimiento de la farmacocinética dio lugar al desarrollo de una metodología, propuesta inicialmente por Sheiner y sus colaboradores en 1991, en la que se aplican nuevas estrategias que requieren la utilización de métodos matemático-estadísticos que permitan la integración de diversos datos (concentraciones en fluidos biológicos, dosis-respuesta, características demográficas y patológicas de los pacientes y tratamientos asociados, entre otros), con el beneficio de que los estudios farmacocinéticos pueden ser utilizados por los clínicos como soporte en la toma de decisiones para la prescripción de medicamentos, estableciendo pautas de administración especiales para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro, identificando factores de riesgo, ineficacia y toxicidad.⁴ Estos métodos han sido implantados en diferentes programas informáticos, como el NONMEM (Nonlinear mixed-effects modeling), con el que se han realizado diversos estudios de cinética poblacional de

algunos fármacos, como: aminoglucósidos, vancomicina, teofilina, valproato, que avalan su utilidad y confirman su validez en el tratamiento de datos procedentes de la práctica clínica.¹⁰⁻¹²

Características que influyen en un modelo poblacional

La farmacocinética poblacional estudia la variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas que alcanzan los fármacos, cuando se administran regímenes de dosificación estándar a un grupo de pacientes con características clínicas definidas. Ciertamente, las características demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas como: peso corporal, funciones metabólicas y excretoras; y la coexistencia de otras terapias, pueden alterar la relación dosis-concentración. Entre los factores fisiopatológicos y clínicos que pueden modificar las características farmacocinéticas destacan los siguientes:

- Demográficas: edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.
- Fenotipo genético al afectar el metabolismo hepático de los fármacos debido a polimorfismos de las isoformas del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4).
- Ambientales: tabaquismo, dieta.
- Fisiológicas-fisiopatológicas: insuficiencia renal (depuración de creatinina), insuficiencia hepática, hipertensión arterial sistémica, etc.
- Medicación concomitante.
- Causas de variabilidad por el medicamento: formas farmacéuticas, vías de administración e interacciones farmacológicas.
- Otros factores: variación circadiana.^{13,14}

Una de las principales aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional es la identificación de las variables predictoras que influyen en el comportamiento cinético, entre las que destacan el género, la edad y el peso, así como poblaciones especiales, principalmente los extremos de la vida.

Género

Las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre géneros se han reportado en 28%, de acuerdo con estudios realizados con: fluconazol, ranitidina y en algunos antipsicóticos se ha observado que el género femenino requiere menor dosis con respecto al masculino,¹⁵⁻¹⁸ estas diferencias podrían deberse al contenido de agua y grasa

corporal.¹⁹ Las diferencias en el tamaño corporal indican mayor volumen de distribución y depuración total para la mayor parte de los medicamentos en los hombres; sin embargo, la mayor cantidad de grasa corporal en las mujeres puede incrementar el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos.^{15,19,20} La absorción total de los fármacos no parece estar significativamente afectada por el género porque la biodisponibilidad de los medicamentos depende de la vía de administración, de los órganos de absorción, del metabolismo hepático o intestinal y de los transportadores de fármacos.^{15,19,20} Aunque las concentraciones de lipoproteínas y de las proteínas transportadoras pueden variar según el género, la repercusión clínica de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas no ha sido aclarada; sin embargo, se ha observado que la unión a la albúmina, que es la principal proteína plasmática, no es afectada por el género.^{15,19,20}

Con respecto a los procesos hepáticos, los fármacos sometidos al metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis por medio de las isoenzimas del CYP, CYP1A, 2D6, 2E1), metabolismo de fase II conjugación (glucoronidación, glucoroniltransferasas, metiltransferasas, deshidrogenasas) y combinados de oxidación y conjugación tienen una depuración más rápida en los hombres que en las mujeres. El metabolismo por el CYP2C9, CYP2C19 y N-acetiltransferasa no ha mostrado diferencias entre géneros. En cambio, la depuración de sustratos del CYP3A se ha reportado más rápida en las mujeres. La glicoproteína-p (GpP) es un transportador proteico que disminuye la absorción.^{2,20}

Edad

El proceso de absorción muestra cambios con la edad, durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar la absorción de los fármacos. En ese periodo se produce un incremento del pH gástrico que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se retrasa un poco conforme más edad se tiene, con disminución de los movimientos peristálticos y secundaria del tránsito colónico.^{21,22} Con la edad sobrevienen cambios significativos en la composición corporal, como: incremento de la grasa corporal en 20 a 40%, de la masa magra (músculo esquelético). El agua corporal total disminuye entre 10 y 15%. Como resultado de esto último, los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución con

una prolongación del tiempo de vida media. Los fármacos polares son hidrofílicos; es decir, tienen menor volumen de distribución y, por lo tanto, aumentan sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos no tiene efecto en el volumen de distribución.²⁰ Con la edad, la masa renal disminuye aproximadamente 25 a 30%. Después de los 30 años, la depuración renal disminuye 8 mL/min/1.73 m² por década. Sin embargo, las concentraciones de creatinina sérica pueden permanecer dentro de límites normales porque los ancianos tienen menos masa magra y producen menos creatinina. Aproximadamente, la tercera parte de los individuos no tiene alteraciones en la función renal y hay un pequeño grupo de pacientes que muestra un incremento significativo en la depuración de creatinina.^{21,22}

Peso

La obesidad constituye un gran problema de salud. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresión, etc. Así mismo, estos pacientes tienen alteraciones fisiológicas que modifican los procesos farmacocinéticos, especialmente de distribución, lo que obliga a realizar ajustes en la dosificación de algunos fármacos.

La obesidad contempla un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua. Así mismo, estos individuos tienen aumento en el tamaño de los órganos, en el gasto cardíaco, en el volumen total de sangre, en la filtración glomerular y en el flujo sanguíneo hepático y renal.^{23, 24} La unión a proteínas en obesos no se modifica en fármacos que se unen, preferentemente, a la albúmina; sin embargo, se incrementa en fármacos que se unen a la α -1 glicoproteína.²³

Población pediátrica

Los neonatos tienen aumento en el vaciamiento gástrico, incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular, acompañado de disminución del agua intracelular, lo que implica incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente de los hidrosolubles. Esta población se caracteriza por una reducción del porcentaje de albúmina, lo que indica menor porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con incremento en el volumen aparente de distribución.^{24,26}

Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico suelen ser las más afectadas en el recién

nacido; sin embargo, la desmetilación, así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares a las del adulto. En los neonatos, la excreción renal también está disminuida debido a la inmadurez en la filtración glomerular y la secreción tubular, ésta última está disminuida al nacer, pero se incrementa durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce, aproximadamente, a los tres años de edad.²⁴⁻²⁶

Población geriátrica

La población geriátrica se caracteriza por el deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que adquieren un especial interés considerando la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes. Este grupo suele mostrar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas transportadores, como de la superficie de absorción y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a la disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de los medicamentos. Los ancianos tienen, también, disminuida su función hepática y renal. Se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta una reducción de 40%. La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone aumento en la variabilidad interindividual del aclaramiento hepático. La masa renal, el flujo renal y la filtración glomerular también disminuyen, lo que contribuye a la reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Esta disminución de la función renal se refleja en disminución del aclaramiento de creatinina.^{24,26,27}

Ventajas de la realización de una cinética poblacional

- Es un método idóneo cuando se manejan datos observacionales, es decir, los que proceden de la monitorización de rutina y, en consecuencia, permiten incluir individuos con un solo dato de concentración sérica.
- Proporciona información farmacocinética que representa a la población de interés que va a ser tratada con un fármaco.
- Permite identificar la relación de factores demográficos, fisiopatológicos, ambientales, con el comportamiento farmacocinético de un medicamento.

- Estima cuantitativamente la magnitud de la variabilidad inexplicable en una población de pacientes.^{2,7,29-35}

Componentes de un modelo poblacional

Un abordaje poblacional está constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El primer paso es realizar un ajuste de las concentraciones de cada individuo en función del tiempo, estableciendo los parámetros farmacocinéticos individuales. Cuando éste es aplicable, puede dar estimaciones adecuadas de las características poblacionales (Figura 1).⁸

El modelo farmacocinético suele ser compartimental. La regresión correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético (depuración, volumen de distribución, etc.) con variables continuas como: edad, peso y depuración de creatinina; o categóricas como: género y diagnóstico, identificadas en el análisis de población. Para establecer un modelo de regresión es necesario tener definidas las variables que se correlacionan en un intervalo amplio (variables continuas) o en una proporción suficiente (variables categóricas).¹ Otro componente fundamental es la varianza, dicho modelo cuantifica la variabilidad farmacocinética interindividual (parámetros farmacocinéticos) y residual (concentraciones).^{4,5,36} Aunque se han desarrollado diferentes métodos matemáticos para la construcción de un modelo poblacional, los más utilizados en la estimación de parámetros de población son: método en dos fases, modelo de efectos mixtos (modelo estructural, parámetros de efectos fijos, de efectos aleatorios interindividuales e intraindividuales).

1. Método en dos fases

En la primera fase se analiza, por separado, la cinética de cada individuo, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración-tiempo al modelo cinético seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados. En la segunda fase se analiza, estadísticamente, el conjunto de los parámetros individuales obtenidos en la primera fase, con el objeto de estimar valores medios de los parámetros.

2. Modelos de efectos mixtos

En estos, la resolución del modelo se lleva a cabo en una sola etapa; son métodos de cómputo que utilizan programas específicos; calculan simultáneamente el conjunto de los parámetros de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos)

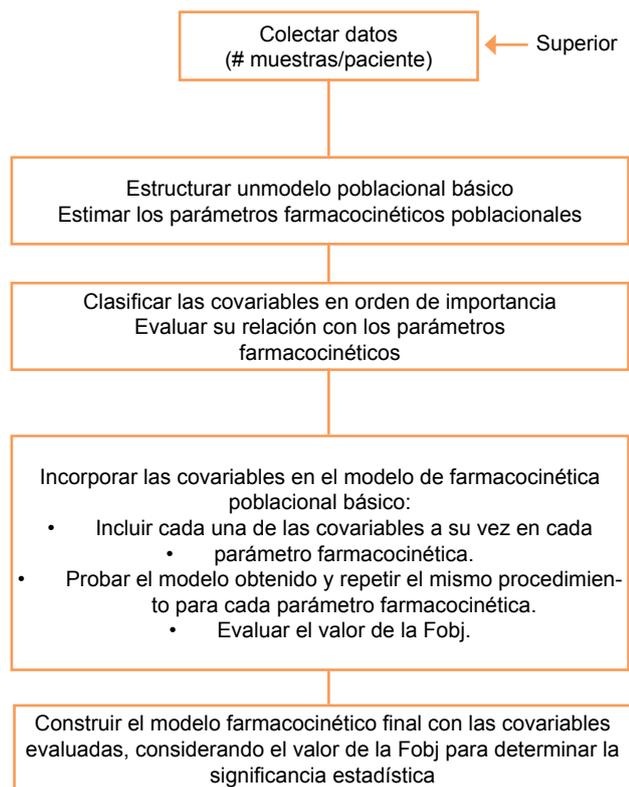


Figura 1. Algoritmo de un modelo poblacional.

y aleatorios (variabilidad interindividual y residual) que tienen mayor probabilidad de producirse.^{3,4,5} Como parte de este abordaje se tienen los siguientes componentes:

Modelo estructural

Es el modelo farmacocinético compartimental que mejor se ajusta a los datos de las concentraciones del fármaco en los individuos de la población. Una vez seleccionado éste, se estiman los parámetros farmacocinéticos iniciales del sujeto, calculados a partir de las representaciones gráficas o de datos de la bibliografía.^{4,5,37}

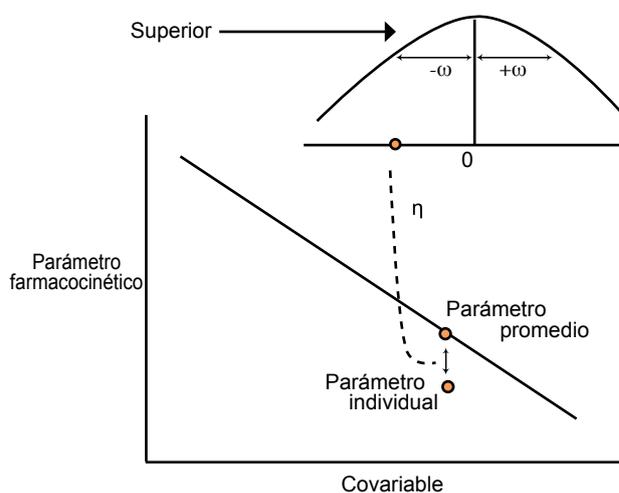
Parámetros de efectos fijos: cuantifican los parámetros cinéticos del fármaco para toda la población en estudio.

Parámetros de efectos aleatorios interindividuales: cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética entre los individuos de una población; es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico (medio) poblacional (Figura 2). η es la diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor típico de este parámetro para la población.

La distribución de η para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución ω .² Estos parámetros quedan definidos por las varianzas de dichas distribuciones.³⁸

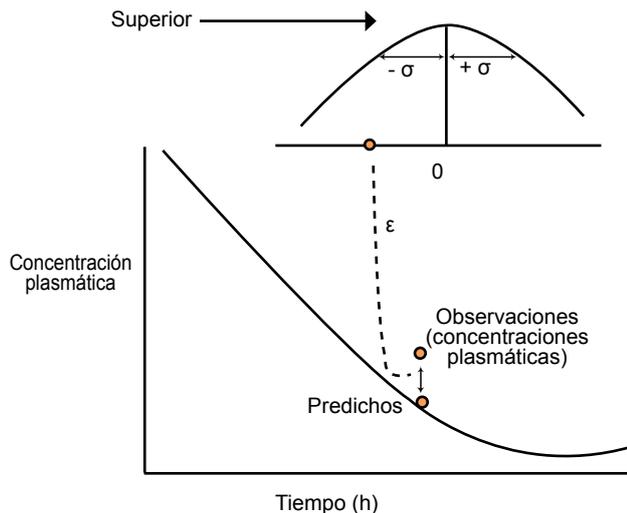
Parámetros de los efectos aleatorios intraindividuales: cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, incluida la variabilidad cinética intraindividual, el error de la técnica analítica, el error de especificación del modelo, entre otros. Estos componentes de la varianza residual no pueden estimarse fácilmente por separado, porque para ello necesitan un número elevado de datos clínicos suficientemente detallados y completos.

En el análisis poblacional de efectos mixtos, todos los datos de todos los pacientes que integran el estudio se analizan simultáneamente, aunque preservando su individualidad. Es decir, se estiman los parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de la población (modelo estructural), la forma en que distintos factores afectan o no las concentraciones de un fármaco, como los fijos (demográficos, fisiopatológicos, modelo de covariables) y los valores de variabilidad interindividual y de variabilidad residual, como se observa en la Figura 3. Las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo se definen por ϵ . La distribución de ϵ para todas las concentraciones en todos los individuos de la población



η : Diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor medio de este parámetro en la población
 ω : varianza de la distribución

Figura 2. Variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos



ϵ : Diferencia entre las concentraciones observadas y las predichas
 σ : varianza de la distribución

Figura 3. Variabilidad residual o intraindividual en un modelo poblacional

puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución σ .^{2,38}

El objetivo del análisis poblacional es la estimación de los parámetros P , Ω y σ ,² que son indicadores del valor típico de los parámetros de la población (P), así como de su variabilidad interindividual (σ^2 y Ω). La estimación de la mejor combinación de los parámetros farmacocinéticos se alcanza cuando la función objetivo (F_{OBJ}), que determina la mínima distancia (residual) entre las predicciones y las observaciones de todos los sujetos, alcanza su mínimo valor.

Luego de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales y cuantificar la variabilidad interindividual, el siguiente paso corresponde al estudio de las covariables, que tiene como objetivo identificar las que son capaces de explicar parte de la variabilidad de un parámetro farmacocinético dado. La variabilidad interindividual y la residual disminuirán, siempre que una covariable tenga un efecto importante en el comportamiento farmacocinético global; es decir, cuando la F_{OBJ} disminuya su valor. Por lo tanto, cuanto mayor sea el número de covariables en el modelo, se espera que la variabilidad residual sea menor. Sin embargo, lo anterior tiene un límite práctico basado en el principio de parsimonia, es decir, siempre se buscará el modelo que tenga la mejor capacidad predictiva y que incluya el menor número de covariables.⁸

Al seleccionar las covariables relacionadas con los parámetros individuales obtenidos, se procede a la construcción del modelo de covariables. Este modelo se construye añadiendo una por una las covariables relacionadas con el parámetro correspondiente hasta agotarlas, de este modo se obtiene el modelo poblacional completo.

Por último, la importancia de cada covariable en el modelo se evalúa de forma inversa, por eliminación de una covariable a la vez, a partir del modelo "completo" el cambio en F_{OBJ} decide que el modelo "final" corresponde al que tiene menor número de covariables significativas.⁸

Existe una forma de abreviar la fase de estudio de las covariables, y es a través de la utilización de paquetes estadísticos que identifiquen rápidamente las covariables cuyos efectos en los parámetros farmacocinéticos resulten significativos. De esta manera, se reduce el número de covariables a introducir en el archivo control de NONMEM para el estudio de los cambios en el valor de la función objetivo.³⁹ El análisis GAM (modelo aditivo generalizado por etapas) resulta útil porque permite conocer las relaciones lineales y no lineales entre covariables y parámetros farmacocinéticos.^{40,43}

Para evaluar la significancia estadística entre los modelos de covariables se utiliza la diferencia en el valor de la F_{OBJ} , proporcionada por el programa NONMEM entre dos modelos, incluyendo o no a una determinada covariable. La elección entre dos posibles modelos se basa en que las diferencias en F_{OBJ} se distribuyen según la función de la χ^2 , con un número de grados de libertad igual a la diferencia que existe en el número de parámetros de los dos modelos que se desean discriminar. De esta forma, la adición de una covariable que produzca una disminución en F_{OBJ} de 3.8 unidades se considera significativa a un valor de $p < 0.05$. Este proceso continúa hasta incluir todas las posibles covariables significativas ("modelo completo"). Por último, para eliminar una covariable a partir del modelo "completo", el criterio es más estricto, ya que para alcanzar significancia estadística, la eliminación debe traducirse en una reducción de F_{OBJ} superior a 10 puntos ($p < 0.01$).³⁶

CONCLUSIONES

La farmacocinética poblacional, basada en la teoría del óptimo momento de obtención de las muestras, utiliza métodos no lineales paramétricos, como el NONMEM, que estima constantes farmacocinéticas, variabilidad

inter e intraindividual y la influencia de múltiples factores cuando sólo se dispone de datos escasos, tanto en poblaciones homogéneas como heterogéneas. Los estudios poblacionales pueden contribuir al uso de regímenes de dosificación individualizados que resulten ser más racionales y con la menor incidencia de eventos adversos, garantizando de esta forma el éxito terapéutico y, sobre todo, que puedan utilizarse menos muestras por paciente con este abordaje, lo que resulta más factible en estudios realizados en una población de pacientes.

REFERENCIAS

- Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:669-670.
- Herrera J, Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1ª edición. Madrid: Elsevier, 2003.
- Ramesh N, Socorrina Colaco, Koumaravel K, Kumar EP. Population Pharmacokinetics. Review article. *IJPBS* 2010; 1(3):1-6.
- Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004;38:1702-1706.
- Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population Pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother* 2004;38:2136-2144.
- Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y cols. Population pharmacokinetic models: measures of central tendency. *Drug Investigation* 1993;5:206-211.
- Fattinger KE, Sheiner LB, and Verotta D. A New Method to Explore the Distribution of Interindividual Random Effects in Non-Linear Mixed Effects Models. *Biometrics* 1996;51:1236-1251.
- FDA, Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 1999. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf>
- William P J, Ette E I. The Role of Population Pharmacokinetics in Drug Development in Light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics'. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:385-395.
- Karlsson MO, Thomson AH, McGovern EM, Chow P, Evan TJ, Kelman AW. Population pharmacokinetics of rectal theophylline in neonates. *Ther Drug Monit* 1991;13:1995-2000.
- Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo V, Méndez E, Domínguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:235-242.
- Serrano BB, García-Sánchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:73-80.
- Samara E, Granne R. Role of Pharmacokinetics in Drug Development: a Pharmaceutical Industry Perspective. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:294-312.
- Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics: Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:387-401.
- Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic* 2003;42:107-121.
- Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender differences in the pharmacokinetic of fluconazole. *Clin Drug Invest* 2007;27:851-855.
- Flores Perez J, Juarez Olguin H, Flores Perez C, Perez Guille G, et al. Effects of gender and phase of the menstrual cycle on the kinetics of ranitidine in healthy volunteers. *Chronobiol Int* 2003; 20:485-494.
- Seeman MV. Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry* 2004;161:1324-1333.
- Schwartz JB. The Current State of Knowledge on Age, Sex, and Their Interactions on Clinical. *Pharmacology* 2007;82:87-96.
- Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-2221.
- Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, et al. The association of age with gastric emptying. *Age Ageing* 1993;22:37-40.
- Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183-199.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
- Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, Le Lamer S, et al. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev* 2009;41:422-454.
- Allegaert K, van den Anker JN, Naulaers G, de Hoon J. Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:23-29.
- Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1077-1097.
- Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:217-230.
- Heft MW, Mariotti AJ. Geriatric pharmacology. *Dent Clin North Am* 2002;46:869-885.
- Brunton L, Lazo J, Keith L, et al. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
- Dot D, Miró J, Fuentes-Arderiu X. Within-Subject and between-subject biological variation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Ann Clin Biochem* 1992;29:422-425.
- Keifer J., Glass P. Context-sensitive half-time and anesthesia: how does theory match reality? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:43-48.
- Reidenberg MM. The discipline of clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:2-5.
- Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19:11S-24S.
- Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:41-58.

35. Vozech S, Steimer JL, Rowland M, et al., The Use of Population Pharmacokinetics in Drug Development. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:81- 93.
36. Martínez LJ. II Curso de Farmacocinética Clínica y Poblacional. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, DF 2003.
37. Manges MA, Troconiz IF, Soy D, Moreira SR, y col. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmacia Hospitalaria* 2001;25:284-292.
38. Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokin Biopharm* 1991;19:25S-36S.
39. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokin Biopharm* 1992; 20:511-528.
40. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 58:51-64.
41. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716-723.
42. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética Clínica http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-12.pdf.
43. Smith MK. 2004. Software for non-linear mixed effects modeling. RSS meeting, London 2004.

Hipertensión metabólica: una realidad en México

Sonia María López Correa,* Jaime Carranza Madrigal**

RESUMEN

Antecedentes: la hipertensión arterial y los componentes del síndrome metabólico son las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes en México. Su asociación puede tener un sustrato fisiopatogénico que explique su concomitancia.

Objetivo: determinar la frecuencia de alteraciones metabólicas, vasculares y de estado de ánimo en los hipertensos de nuestro medio.

Material y método: estudio secuencial, abierto, transversal, realizado en 190 pacientes de la Clínica Cardiometabólica de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán. En los sujetos de estudio se caracterizaron: la hipertensión, las alteraciones metabólicas, vasculares y de estado de ánimo.

Resultados: se encontraron 98 hipertensos, de éstos 95% tenían, por lo menos, un componente del síndrome metabólico, 74.2% el síndrome metabólico; en ellos fueron más frecuentes la obesidad, la disglucemia de ayuno, la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia, la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y la aterosclerosis carotídea.

Conclusiones: en nuestro medio cualquier paciente hipertenso debe considerarse metabólico, con todas las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto tiene.

Palabras clave: aterosclerosis, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: Hypertension and metabolic syndrome compounds are the major non-transmissible chronic diseases in México. Its concomitance suggests a physiopathogenic link.

Objective: To determine the metabolic, vascular and mood features of hypertensive and non-hypertensive patients in México.

Material and Methods: Sequential, cross-sectional, open trial. One hundred and ninety patients were included and featured for hypertension, metabolic and vascular abnormalities, and mood disorders.

Results: There were 98 hypertensive patients, 95% had at least one of the metabolic syndrome compounds, and 74.2% had the whole metabolic syndrome. Obesity, hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia, fasting disglycemia, insulin resistance, endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis were more frequent in hypertensive patients.

Conclusions: All hypertensive patients in México must be considered metabolic subjects with all the diagnostic and therapeutic implications.

Key words: Atherosclerosis, hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity.

La hipertensión arterial sistémica es un grave problema de salud pública en nuestro país.¹ Si bien, por tradición, la mayoría de los casos de

esta enfermedad se deben a hipertensión esencial, la elevada frecuencia de obesidad, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y alteraciones de la glucemia hacen sospechar una asociación entre el síndrome metabólico y sus componentes fisiopatogénicos y la hipertensión. La finalidad de esta investigación es: determinar la frecuencia de alteraciones metabólicas, vasculares y de estado de ánimo en los hipertensos de nuestro medio.

* Maestra en Ciencias de la Salud.

** Internista-farmacólogo clínico.
Clínica Cardiometabólica. Escuela de Enfermería y Salud Pública. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Av. Ventura Puente 455-B, Chapultepec Norte., Morelia 58260, Mich. Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: 13 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. Hipertensión metabólica: una realidad en México. Med Int Mex 2011;27(4):378-384

www.nietoeditores.com.mx

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio secuencial, abierto, transversal, realizado en 190 pacientes de la Clínica Cardiometabólica de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. Al estudio se incluyeron, mediante muestreo secuencial,

todos los pacientes atendidos en la Clínica Cardiometabólica durante un año. Se captaron 190 pacientes con las características que se muestran en el Cuadro 1. A todos los pacientes se les realizó determinación de la resistencia a la insulina por el método del Homeostasis Model Assessment (HOMA),² de acuerdo con la fórmula: glucosa en ayuno en mmol/L x insulina en ayuno mU/mL/22.5. Se definió como resistencia a la insulina a los valores de HOMA iguales o mayores a 2.5.³ La función endotelial se midió mediante la evaluación de la vasodilatación dependiente de flujo de la arteria humeral, de acuerdo con el procedimiento señalado en las Guías del American College of Cardiologists.⁴

Cuadro 1. Características de la población estudiada

Características	n (%), promedio (desviación estándar)
Edad (años)	53.7±12.2
Hombres-mujeres	56/134 (29.5/70.5)
Peso (kg)	71.9±14.5
Talla (m)	1.57±0.08
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	29.07±5.1
Cintura (cm)	94.5±11.9
Glucemia de ayuno (mg/dL)	116.4±52.7
Insulina de ayuno (µg/dL)	11.9±7.7
HOMA	3.46±2.9
Colesterol total (mg/dL)	196.9±45.4
Triglicéridos (mg/dL)	175.5±115.8
Colesterol LDL (mg/dL)	113.1±37.7
Colesterol HDL (mg/dL)	48.8±12.1
Presión arterial sistémica (mmHg)	131.6±18.5
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.4±10.4
Pdif (mmHg)	55.2±15.3
Diabetes mellitus	54 (27.9)
Hipertensión arterial sistémica	98 (50.7)
Síndrome metabólico	100 (51.8)
Espesor de la íntima carotídea (mm)	0.57±0.21
VDF (%)	16.12±15.1
Inventario de Beck	13.1±8.5

Se consideró disfunción endotelial moderada a las respuestas de vasodilatación iguales o menores a 10%⁵ en el diámetro de la arteria humeral, y grave a las respuestas nulas o, incluso, vasoconstricción de la arteria humeral como reacción al estímulo endotelial.

El espesor de la íntima-media carotídea se midió por ultrasonido, con transductores arteriales de por lo menos

7.5 MHz, a un centímetro de la bifurcación de la carótida primitiva.⁶ Se consideró aumento patológico de la íntima-media carotídea a un valor igual o mayor a 0.8 mm.⁷

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció cuando coexistieron tres o más de los siguientes elementos: glucemia en ayuno igual o mayor de 100 mg/dL, diabetes o recibir tratamiento con antidiabéticos, triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL o recibir tratamiento hipolipemiante, colesterol HDL igual o menor de 40 mg/dL o recibir medicamentos para elevarlos, cintura igual o mayor a 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres y presión arterial igual o mayor de 130 u 85 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo.

Se aplicó el inventario de depresión de Beck porque es el más utilizado internacionalmente y porque ha demostrado su confiabilidad y reproducibilidad,⁸ además de que su versión en español está validada⁹ y en su modalidad larga se han definido los puntos de corte para el diagnóstico y gravedad de la depresión.¹⁰ Se consideró depresión grave cuando se tuvieron ≥ 30 puntos, moderada de 19-29, leve de 10 a 18 y ausente menos de 10.

Las mediciones clínicas se efectuaron en la Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. La presión arterial se determinó con esfigmomanómetros electrónicos validados, tipo OMRON 705-IT.¹¹

El diagnóstico de hipertensión se realizó de acuerdo con los lineamientos conjuntos de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología.¹² La medición de la cintura se efectuó con cinta métrica metálica, a la altura del punto medio entre el borde costal y la cresta iliaca.

El peso y la talla se evaluaron con una báscula clínica, con estadímetro, adquirida ex profeso para el estudio. Las mediciones de laboratorio se hicieron en un laboratorio certificado, con equipos automatizados y el método de enzimo-inmunoanálisis en partículas (MEIA) para el caso de la insulina. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Las mediciones ultrasonográficas arteriales se hicieron en el mismo gabinete de imagen por el mismo evaluador, quien está debidamente adiestrado y realiza estas mediciones desde el año 2000.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial, con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó prueba de t de Student para comparar promedios de variables

numéricas con distribución normal. Para comparar proporciones de variables categóricas se utilizó la prueba de la χ^2 . Para establecer asociaciones entre la hipertensión arterial sistémica y los componentes del síndrome metabólico, función endotelial, espesor de la íntima carotídea y depresión, se calculó el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson.

Para determinar el riesgo relativo que representan el síndrome metabólico, sus componentes, la depresión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis carotídea para la hipertensión arterial sistémica se calculó la razón de momios de prevalencia¹³ y el intervalo de confianza del 95%. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se encontraron 98 pacientes con hipertensión arterial sistémica y 92 normotensos, sus características se detallan en el Cuadro 2. Ahí se aprecia cómo los hipertensos

Cuadro 2. Diferencias entre hipertensos y no hipertensos

Característica	Hipertensos (98)	No hipertensos (92)
Edad (años)	57.4±11.1*	49.6±12.4
Hombres/mujeres	26/72 (26.5/73.5)	30/62 (32.5/67.5)
Peso (kg)	72.5±15.8	71.2±13.4
Talla (m)	1.56±0.08	1.57±0.09
IMC (kg/m ²)	29.5±5.5	28.6±4.7
Cintura (cm)	95.7±12.3	93.4±11.6
Glucemia de ayuno (mg/dL)	119.7±49.1	113.1±56.6
Insulina de ayuno (µg/dL)	12.6±8.3	11.02±6.9
HOMA	3.84±3.1*	3.06±2.5
CT (mg/dL)	192.3±43.6	201.9±47.1
TG (mg/dL)	186.4±117.7	163.7±113.2
C-LDL (mg/dL)	108.9±36.4	117.6±38.8
C-HDL (mg/dL)	47.6±11.4	50.2±12.7
Presión arterial sistémica (mmHg)	142.2±17.7*	120.4±11.5
Presión arterial diastólica (mmHg)	79±11.1*	73.6±8.6
Pdif (mmHg)	63.1±16.08*	46.7±8.45
Diabetes mellitus	37 (37.7)*	16 (17.3)
Hipertensión arterial sistémica	98 (100)	0 (0)
Síndrome metabólico	72 (74.2)*	34 (36.9)
Espesor de la íntima carotídea (mm)	0.62±0.21*	0.52±0.19
VDF (%)	15.4±18	16.7±11.9
Inventario de Beck	12.8±8.5	13.3±8.7

* = $p < 0.05$ vs no hipertensos.

Cuadro 3. Diferencias en porcentajes de características y alteraciones entre hipertensos y no hipertensos

Alteración (n y %)	Hipertensos	No hipertensos
Mayores de 65 años	25 (25.5)*	8 (8.6)
Mujeres	72 (73.5)	62 (67.4)
Sobrepeso y obesidad	79 (80.6)	69 (75)
Obesidad abdominal	85 (86.7)	73 (80.2)
Disglucemia de ayuno	53 (54.08)*	34 (36.9)
Resistencia a la insulina	53 (56.3)	43 (48.3)
Hipertrigliceridemia	52 (53.06)*	39 (42.8)
Hipercolesterolemia	47 (48.4)	39 (42.8)
Hipoalfalipoproteinemia	53 (54.08)*	36 (39.5)
Disfunción endotelial	31 (36.9)*	21 (25.6)
Aterosclerosis carotídea	20 (23.8)*	9 (10.9)
Depresión	43 (44.3)	39 (42.3)

* = $p < 0.05$ vs No hipertensos.

fueron de mayor edad, con valores promedio superiores de HOMA y de espesor de la íntima carotídea y con mayores proporciones de diabetes mellitus y síndrome metabólico. En el Cuadro 3 se ilustra cómo los hipertensos tuvieron mayores proporciones de sujetos mayores de 65 años, con disglucemia de ayuno, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea. La presión arterial sistémica se asoció de manera directa y significativa con el HOMA en los hipertensos (Figura 1), mientras que en los no hipertensos lo hizo con la cintura (Cuadro 4). Con la presión arterial diastólica sólo hubo una asociación inversa y significativa con la

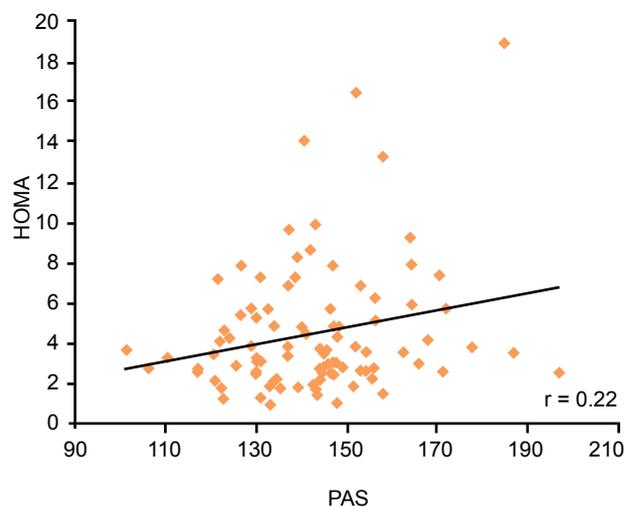


Figura 1. Dispersión de valores y Correlación de Pearson entre la PAS y el HOMA de pacientes hipertensos.

Cuadro 4. Correlación de Pearson entre la presión arterial sistémica y los componentes del síndrome metabólico, concentraciones de insulina, resistencia a la insulina, función endotelial y espesor de la íntima carotídea. Se expresa como valor de r

Variable	Hipertensos	No Hipertensos
Cintura	-0.05	0.37*
Glucemia	-0.07	-0.09
Triglicéridos	-0.07	0.08
C-HDL	-0.09	-0.09
Insulinemia	0.05	0.09
HOMA	0.22*	0.03
VDF	-0.11	0.09
I-MC	-0.02	0.02

* = p < 0.05

íntima media carotídea en los hipertensos (Cuadro 5 y Figura 2). En el caso de la presión diferencial se observó una asociación directa y significativa con el HOMA (Figura 3) y marginal con el espesor de la íntima carotídea (Figura 4) en los hipertensos y en los normotensos con la cintura (Cuadro 6). La probabilidad de asociación entre hipertensión y las diversas características de la población estudiada se muestran en el Cuadro 7, donde se observa que sólo la edad mayor de 65 años y la coexistencia de síndrome metabólico incrementan de manera significativa en más de dos veces el riesgo de tener hipertensión. Hubo sólo cinco pacientes hipertensos cuyo único componente del síndrome metabólico era la elevación de la presión arterial, 22 pacientes tenían dos componentes, 29 tuvieron tres, 27 con 4 y 15 con todos los componentes del síndrome metabólico. A mayor número de componentes

Cuadro 5. Correlación de Pearson entre la presión arterial diastólica y los componentes del síndrome metabólico, concentraciones de insulina, resistencia a la insulina, función endotelial y espesor de la íntima carotídea. Se expresa como valor de r

Variable	Hipertensos	No hipertensos
Cintura	0.07	0.21
Glucemia	-0.004	-0.20
Triglicéridos	0.06	0.11
C-HDL	-0.18	-0.18
Insulinemia	-0.09	0.11
HOMA	-0.02	-0.11
VDF	-0.11	0.08
I-MC	-0.26*	0.09

* = p < 0.05

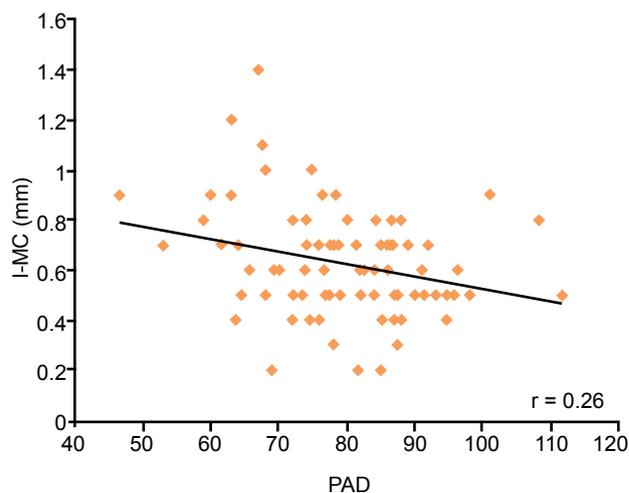


Figura 2. Dispersión de valores y Correlación de Pearson entre la PAD y el espesor de la I-MC en pacientes hipertensos.

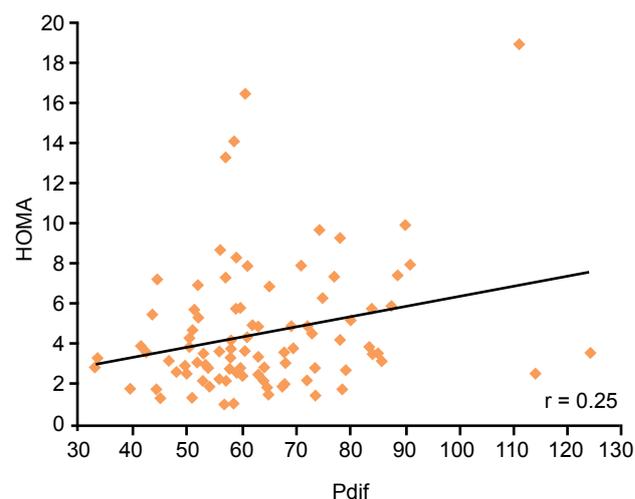


Figura 3. Dispersión de valores y Correlación de Pearson entre la Pdif y HOMA en pacientes hipertensos.

del síndrome metabólico se observaron mayores valores de insulinemia y de HOMA (Figura 5) y de puntos en el inventario de Beck para la depresión (Figura 6).

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial sistémica en México alcanza en la actualidad una prevalencia de 43.2% en individuos mayores de 20 años y se asocia con: sobrepeso, obesidad

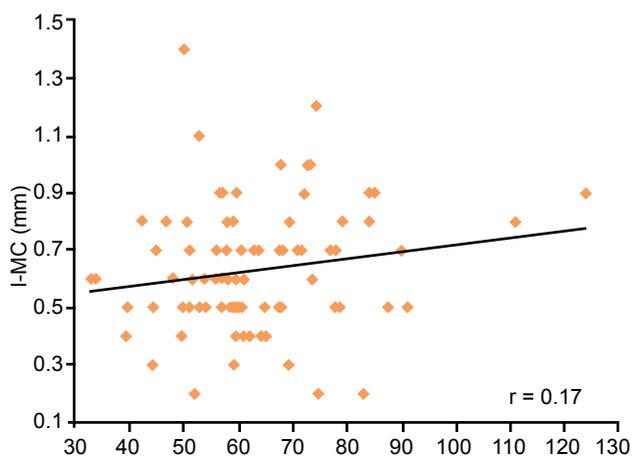


Figura 4. Dispersión de valores y Correlación de Pearson entre Pdif el espesor de la I-MC en pacientes hipertensos.

Cuadro 6. Correlación de Pearson entre la Pdif y los componentes del síndrome metabólico, concentraciones de insulina, resistencia a la insulina, función endotelial e I-MC. Se expresa como valor de r.

Variable	Hipertensos	No Hipertensos
Cintura	-0.11	0.29*
Glucemia	-0.07	0.08
Triglicéridos	-0.13	0.000
C-HDL	0.02	0.06
Insulinemia	0.12	0.009
HOMA	0.25*	0.15
VDF	-0.03	0.05
I-MC	0.17	-0.06

* = p < 0.05

y adiposidad central de manera positiva.¹⁴ Esta elevada frecuencia de asociación sugiere un nexo fisiopatogénico entre la obesidad, sus consecuencias y la hipertensión arterial sistémica. En este reporte se encontró 80% de obesidad abdominal entre los hipertensos; sin embargo, no hubo asociación entre el perímetro abdominal y los valores de presión arterial, lo que contrasta con el hecho de que en los no hipertensos sí hay una asociación directa entre la presión arterial sistémica y la Pdif con la circunferencia abdominal; esto sugiere que en etapas tempranas de la hipertensión arterial sistémica la obesidad abdominal pudiera ser un determinante inicial, mientras que en la hipertensión ya establecida existirían otros factores que mantienen el estado hipertensivo. La adiposidad visceral

Cuadro 7. Probabilidad de hipertensión en presencia de las diversas características y alteraciones de la población estudiada.

Alteración o característica	RMP	IC95
Edad > 65 años	2.2	1.68 – 4.2*
Sexo Femenino	1.29	-1.2 – 2.6
Sobrepeso y obesidad	1.32	0.63 – 3.2
Obesidad abdominal	1.47	0.48 – 3.4
Disglucemia de ayuno	1.69	0.26 – 3.6
RI	1.32	0.64 – 3.2
Hipertrigliceridemia	1.46	0.49 – 3.4
Hipercolesterolemia	1.22	0.73 – 3.1
Hipoalfalipoproteinemia	1.58	0.37 – 3.5
DM	1.98	0.98 – 3.99
Disfunción endotelial	1.54	0.41 - 3.5
Aterosclerosis carotídea	1.93	0.98 – 3.9
SM	2.5	1.4 – 4.4*
Depresión	1.07	-0.88 – 3.03

* = p < 0.05

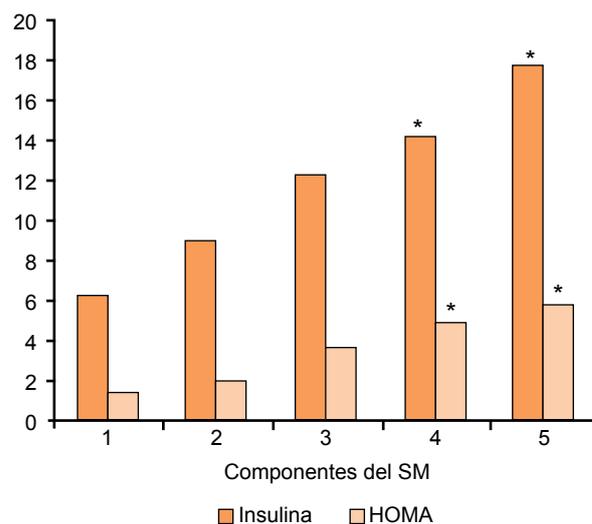


Figura 5. Niveles de insulina y valores de HOMA en relación al número de componentes del SM en hipertensos.

* = p < 0.05 vs 1, 2, y 3 componentes.

se asocia con liberación de catecolaminas, adipocinas pro-inflamatorias y pro-oxidantes, resistencia a la insulina con la hiperinsulinemia correspondiente, factores todos ellos capaces de incrementar los niveles de presión arterial,¹⁵ tanto por retención renal de sodio, aumento del calcio intracelular, hiperactividad simpática, como por provocar disfunción endotelial, la etapa inicial de la aterosclerosis.¹⁶

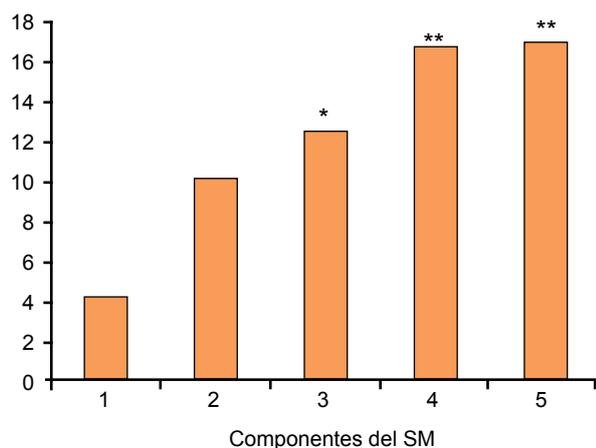


Figura 6. Valores del Inventario de Beck para la depresión en relación al número de Componentes del SM en hipertensos.

* = $p < 0.05$ vs 1 ** = $p < 0.05$ vs 1, 2, y 3 .

Lo anterior concuerda con los datos aquí reportados en donde nuestros hipertensos tienen una prevalencia de resistencia a la insulina, disglucemia de ayuno, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y de disfunción endotelial superiores a los no hipertensos, con una asociación significativa entre la presión arterial sistólica y la Pdif con el HOMA, como indicador de sensibilidad a la hormona. Si consideramos que la resistencia a la insulina es el principal factor fisiopatológico implicado como base del síndrome metabólico no es de extrañar que 74.2% de nuestros hipertensos tengan el síndrome y que sólo cinco sean hipertensos sin ningún otro componente del mismo. Además, tener síndrome metabólico en nuestro medio se asoció con un riesgo más de dos veces mayor de tener hipertensión respecto a no padecerla. Es notorio cómo a mayores concentraciones de insulina y de HOMA mayor número de componentes del síndrome metabólico, lo que implica que en el tratamiento de nuestros hipertensos metabólicos haya que considerar el tratamiento integral del síndrome metabólico. En este sentido hay pocas evidencias de que el tratamiento integral del síndrome metabólico reduzca el riesgo cardiovascular de estos pacientes;¹⁷ sin embargo, es indudable el beneficio que se obtiene al tratar todos sus componentes, sobre todo la obesidad abdominal.

Otro hecho que llama la atención es la asociación negativa entre la presión arterial diastólica y el espesor de la íntima carotídea como marcador de aterosclerosis

que encontramos en los hipertensos lo que, junto con la asociación marginal pero positiva con la Pdif sugiere que la presión del pulso es uno de los determinantes principales del daño vascular que se observó en nuestros pacientes, en quienes la aterosclerosis carotídea es más frecuente que en los no hipertensos; además de que previamente se ha demostrado una asociación directa entre el espesor de la íntima carotídea con el número de componentes del síndrome metabólico.¹⁸

Aunque no se encontró diferencia en la frecuencia de depresión entre hipertensos y no hipertensos, sí llama la atención la elevada prevalencia de este problema y su asociación directa con el número de componentes del síndrome metabólico, lo que sugeriría la posibilidad de un nexo fisiopatológico entre depresión y síndrome metabólico; esto fue señalado previamente y se implica al cortisol¹⁹ como la unión más probable entre estos padecimientos, además de que en nuestro medio se ha encontrado una frecuencia muy alta de depresión en pacientes con síndrome metabólico,²⁰ lo que además puede el apego al tratamiento antihipertensivo.²¹

CONCLUSIONES

El 95% de nuestros hipertensos tiene, por lo menos, uno de los componentes del síndrome metabólico. El 80% tienen obesidad abdominal, más de 70% síndrome metabólico, más de la mitad resistencia a la insulina, una tercera parte disfunción endotelial, más de 40% depresión y una cuarta parte aterosclerosis carotídea, relacionada de manera inversa con la presión arterial diastólica y de manera directa con la Pdif. Todo esto lleva a concluir que en nuestro medio todo paciente hipertenso debe considerarse metabólico, con todas las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto tiene.

REFERENCIAS

1. Barquera S, Campos I, Hernández M, Rosas M, y col. Análisis de conglomerados de factores de riesgo para enfermedades crónicas en adultos mexicanos. Draft 2007.
2. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *JCEM* 2001;86:5457-5464.
3. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from

- the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-1141.
4. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
 5. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolf G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-210.
 6. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005;178:319-325.
 7. Hegele RA, Al-Shali K, Khan HM, Hanley AJG, et al. Carotid ultrasound in one, two and three dimension. *Vasc Dis Prevention* 2005;2:87-92.
 8. Bech P. Rating scales for mood disorders: Applicability, consistency and construct validity. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(Suppl 345):45-55.
 9. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am* 1975;12:217-236.
 10. Sharp LK, Lipsky MS. Screening for Depression Across the Lifespan: A Review of Measures for Use in Primary Care Settings. *Am Fam Physician* 2002;66:1001-1008.
 11. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Pressure Monitoring* 2006;11:27-32.
 12. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension
 13. (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published June 11, 2007.*
 14. Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velázquez O, y col. Metodología epidemiológica, en Roberto Tapia Conyer, editor. *El Manual de Salud Pública*. México: Intersistemas, 2006;1-57.
 15. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Villalpando S, et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S63-S71.
 16. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. Reaven GM. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2399-2403.
 17. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-126.
 18. Rosendo-Ballesteros N, Arceo-García MA, Carranza-Madrigal J. El tratamiento intensivo del síndrome metabólico reduce el nivel de riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* 2010;26(5):421-430.
 19. Pollex RL, Al-Shali KZ, House AA, et al. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits. *Cardiovascular Ultrasound* 2006;4:28-46.
 20. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the Metabolic Syndrome and Serum Cortisol in Overweight Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1372-1378.
 21. López SM, Alveano H, Carranza J. Prevalencia de síntomas depresivos en síndrome metabólico. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2008;26(2):124-133.
 22. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, et al. Noncompliance with antihypertensive medications. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17:504-511.

Dengue fatal: reporte de cuatro casos en Nayarit, México

Carlos S Ron-Guerrero,* Ana Lucía Ron-Magaña**

RESUMEN

En Nayarit, México, se reportaron 7 (0.91%) muertes secundarias a fiebre por dengue de 773 casos de fiebre por dengue hemorrágico. Se describieron y analizaron cuatro casos mortales; todos fueron de adultos menores de 50 años, sin enfermedades concomitantes. Las características relevantes fueron: hipotensión arterial y estancia hospitalaria de 24 horas como máximo. Tres tuvieron leucocitosis con neutrofilia. Ninguno tuvo diátesis hemorrágicas o sangrados que condujeran al choque. Además del síndrome de choque por dengue, un paciente tuvo datos electrocardiográficos de infarto agudo de miocardio, otro paciente tuvo datos de miocarditis, y en otro más se reportó derrame pericárdico e insuficiencia hepática. Ningún paciente tuvo cuantificación de plaquetas por debajo de 30,000 por mm³, y no murieron por hemorragia. Todos tuvieron hipotensión arterial resistente al tratamiento convencional con estancia intrahospitalaria muy corta. **Palabras clave:** dengue mortal, síndrome de choque por dengue, fiebre por dengue hemorrágico.

ABSTRACT

In Nayarit, Mexico were 7 (0.91%) secondary dengue deaths out of 773 cases of dengue hemorrhagic fever (DHF). Were described and analyzed four fatal cases; all patients were adults under age 50, without comorbidities. The outstanding feature was hypotension refractory to therapeutic measures. All the patients had a shorter hospital stay, 24 hours maximum. Three patients had leukocytosis with neutrophilia. None patient had bleeding diathesis that would lead to shock. Apart from dengue shock syndrome (DSS), one patient had electrocardiographic data of acute myocardial infarction, another patient had myocarditis data, and another patient was reported pericardial effusion and liver failure. No patients had platelets counts below 30,000/mm³, and they did not die of bleeding. All patients had arterial hypotension refractory to conventional treatment with short hospital stay.

Key words: Fatal Dengue, DSS, DHF.

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda causada por alguno de los cuatro serotipos del virus del dengue y puede ser mortal en 1.32% de los casos.¹ Las causas de muerte se han asociado, principalmente, con síndrome de choque por dengue y trastornos hemorrágicos. Sin embargo, existen publicaciones de presentaciones inusuales con afectación específica del hígado, sistema nervioso central y miocardio que llevan a la muerte.²⁻⁵

* Hematólogo del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.
** Residente de Hematología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Carlos S. Ron Guerrero. Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. Av. Enfermera s/n, colonia Fray Junípero Serra. Tepic 63170, Nayarit, México. Correo electrónico: doctorcron@gmail.com
Recibido: febrero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL. Dengue fatal: reporte de cuatro casos en Nayarit, México. Med Int Mex 2011;27(4):385-389.

www.nietoeditores.com.mx

En México, un estudio reporta 109 casos de fiebre por dengue hemorrágico, con manifestaciones hemorrágicas sin trombocitopenia y con mayor riesgo de muerte en pacientes con hematemesis.⁶

La mortalidad por síndrome de choque por dengue es alta, en algunas series se ha reportado hasta en 50% de los casos. Típicamente se manifiesta con acidosis metabólica e incremento de la brecha de aniones, coagulación intravascular diseminada, hipotensión severa e ictericia.⁷

La insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con dengue ocurre en 1.8% de los casos; pero se asocia con mayor mortalidad. Una serie reporta 72.7%. Es mayor cuando existe septicemia y sangrado gastrointestinal alto.⁸ Otros reportes agregan hemorragia pulmonar difusa detectada clínicamente y por tomografía pulmonar de alta resolución.⁹

El síndrome de choque por dengue se asocia con un estado grave de la enfermedad; sin embargo, no parece la única condición de mayor mortalidad, la implicación de condiciones clínicas como la edad y disfunciones orgánicas conducen a un estado crítico de la enfermedad.¹⁰

En los pacientes con fiebre por dengue hemorrágico es común que la cantidad de plaquetas disminuya a cifras inferiores a 50,00 por mm^3 ; sin embargo, no es causa de muerte en estos pacientes. Un estudio reportó una serie de casos con fiebre por dengue hemorrágico, donde 26.4 % tuvieron menos de 30 mil plaquetas por mm^3 y no hubo muertes.¹¹

Enseguida se realiza un análisis de los casos fatales que ocurrieron en el Hospital General de Tepic Dr. Antonio González Guevara de los Servicios de Salud de Nayarit y se revisa la bibliografía.

CASO 1

Paciente femenina de 18 años de edad que ingresó a urgencias del Hospital General de Tepic, debido a hipotensión e hipotermia. La paciente era de oficio camarera, soltera y residente de Tepic, Nayarit. Cuarenta y ocho horas previas a su ingreso inició con un cuadro de: cansancio, fiebre, dolor osteomuscular generalizado, dolor retro-ocular y mal estado general. La citometría hemática mostró: hemoglobina 14.6 g/dL, HTC 44.7%, plaquetas 51,000/ mm^3 y leucocitos de 15,200/ mm^3 . Se envió una muestra de sangre al laboratorio estatal para que se realizaran las pruebas serológicas para dengue. Dos horas después la cuantificación de hemoglobina fue de 13.7 g/dL, hematócrito de 43.4%, plaquetas 31,000/ mm^3 , y leucocitos de 19,400/ mm^3 . Cinco horas después de su ingreso, la tensión arterial disminuyó a 80/50 mmHg, la frecuencia cardiaca y pulso a 100 por minuto; frecuencia respiratoria de 24 por minuto y temperatura 35°C. A las ocho horas después de ingresar a urgencias, la tensión arterial dejó de percibirse; la frecuencia cardiaca era 138 por minuto y la temperatura de 35°C, con datos clínicos de bajo gasto a pesar de la administración de soluciones cristaloides y aminos. La paciente se conectó a un ventilador automático, pero le sobrevino un paro cardiopulmonar sin respuesta a las maniobras de resucitación y falleció nueve horas después de su ingreso a la Unidad de Urgencias de este hospital.

CASO 2

Paciente femenina de 49 años de edad, trabajadora social, casada, originaria y residente de Tuxpan, Nayarit. Fue trasladada desde el hospital de Rosamorada de los

Servicios de Salud, al Hospital General de Tepic, con el diagnóstico de dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue. Cinco días antes había iniciado con debilidad, hiporexia, fiebre, náusea y vómito. A su ingreso al servicio de urgencias del Hospital General de Tepic, la paciente se quejaba de dolor torácico. Su tensión arterial era de 40/30 mmHg, pulso y frecuencia cardiaca de 120 por minuto, frecuencia respiratoria de 24 por minuto y temperatura de 35° C. La piel estaba marmórea, las mucosas secas, los ruidos cardiacos eran de bajo tono, los campos pulmonares hipoventilados y dolor en el epigastrio. La citometría hemática mostró: hemoglobina de 12.8 g/dL, hematócrito de 40.3%, plaquetas de 79,000 por mm^3 y leucocitos 10,500 por mm^3 . La cuantificación de la glucosa fue de 280 mg/dL. La placa de tórax mostró derrame pleural bilateral y el electrocardiograma evidenció elevación del segmento ST en D1, AVL, V3 hasta V6. Una hora después, la citometría hemática reportó: hemoglobina de 14.48 g/dL, HTC 43.2%, plaquetas 64,000/ mm^3 , creatinina 429 UI/L (47-222), DHL 317 UI/L (91-180), y se enviaron muestras de sangre para que les realizaran pruebas serológicas para dengue y troponina. Poco más tarde, la paciente perdió el conocimiento y falleció una hora después de haber ingresado a esta unidad médica.

CASO 3

Paciente masculino de 36 años de edad, de oficio chofer, casado, originario y residente de Tepic, Nayarit. Alcoholismo y tabaquismo desde los 15 años de edad. En ocasiones consumía marihuana. Dos días previos a su ingreso al Hospital General de Tepic inició con: fiebre, malestar general, debilidad, cefalea, dolor retro-ocular, dolor abdominal, náusea y vómito. Se autoprescribió paracetamol y experimentó una mejoría parcial. A su cuadro febril se agregó diarrea sin moco ni sangre y acudió al Hospital General de Tepic, con tensión arterial de 100/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 por minuto. Temperatura 36.3° C, dolor en el hipocondrio derecho, con rebote positivo en la fosa iliaca derecha. La citometría hemática reportó: hemoglobina de 15.7, hematócrito 46.8%, plaquetas 52,000/ mm^3 , leucocitos 2,470/ mm^3 , proteinuria 50 mg/dL, creatinina 2.45 mg/dL, urea 50.1 mg/dL, albúmina 1.9 (3.5-5), amilasa y lipasa normales, TP 19.7 INR 1.94, 33.5% de actividad, TPT 52.10 seg. (25-45). TGO 154

UI/L (15-37), TGP 58 UI/L (30-65), HIV negativo. La radiografía de abdomen evidenció niveles hidroaéreos. El paciente se envió a la unidad de cuidados intensivos con los diagnósticos de síndrome de choque por dengue hemorrágico e hiperazoemia prerrenal. Se le administraron soluciones cristaloides, aminas, concentrados de eritrocitos, plaquetas y fue trasladado a la sala de cirugía con el diagnóstico de abdomen agudo. Los hallazgos fueron: líquido libre serohemático y sangrado petequial en el piso pélvico. Nuevamente fue llevado a la unidad de cuidados intensivos con tensión arterial de 105/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 160 latidos por minuto. Saturación de oxígeno de 85%. La tensión arterial disminuyó a 90/45 mmHg, sobrevino el paro cardiopulmonar, con respuesta positiva por escasos minutos y luego otro paro cardiaco, sin respuesta a las maniobras de resucitación. El tiempo de estancia hospitalaria fue de 16 horas.

CASO 4

Paciente femenina de 34 años de edad, casada, ama de casa, residente de Tepic. El malestar se inició el 9 de agosto de 2009, con un cuadro febril, dolor músculo-esquelético generalizado, cefalea, náusea y fiebre de 39.5° C, seis días después fue llevada a la Cruz Roja de Tepic. Para entonces se encontraba: diaforética, con tensión arterial de 80/60 mmHg, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, frecuencia cardiaca de 90 por minuto. La prueba del torniquete resultó negativa y con hepatomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal derecho. La citometría hemática mostró: plaquetas de 82,000/mm³, leucocitos 11,300/mm³ y hemoglobina normal. Albúmina de 2.2 mg/dL, TGO de 186 UI/L (15-37), TGP 91 UI/L (30-65), gases arteriales con pH 7.27, PCO₂ 49, PO₂ 56, saturación de oxígeno de 82%. La paciente fue enviada al Hospital General Tepic el día 19 de agosto de 2009, en estado muy grave, con hipotensión arterial, a pesar de la administración de aminas y expansores del plasma. La citometría hemática mostró hemoglobina de 9.4 g/dL, plaquetas 155,000 por mm³, leucocitos 15,500 por mm³, TP 18 seg, TPT 61 seg. INR 1.5, pH 7.46, PO₂ 42.4, el ecocardiograma reportó derrame pericárdico con fracción de expulsión conservada. Los antígenos para-influenza A y B, y un exudado faríngeo fueron negativos, proteínas en orina, TGO 474 UI/L, TGP 791 UI/L. Prueba para dengue positiva. Fue enviada a la unidad de cuidados intensivos en donde se le

conectó a un respirador mecánico debido a insuficiencia respiratoria. Recibió tratamiento de sostén con aminas y otros expansores del plasma pero aun así le sobrevino un paro cardiaco seis horas después de haber ingresado a la unidad de cuidados intensivos, sin respuesta a las maniobras de resucitación. Estancia hospitalaria de 24 horas.

DISCUSIÓN

La mortalidad por dengue es alta cuando se manifiesta junto con síndrome de choque por dengue, en algunas series hasta 50% de los casos.⁷ Los casos analizados en este reporte tuvieron hipotensión arterial resistente a las medidas terapéuticas convencionales, con una evolución muy rápida a la muerte, sin asociarse con sangrados ni trombocitopenia severa. Los resultados del análisis de estos casos se apoyan en un trabajo recientemente publicado en el que no hubo muertes, incluso con trombocitopenia muy severa (plaquetas inferiores a 30,000 por mm³).¹¹ En otro estudio de una serie de casos con síndrome de choque por dengue tratados intensivamente, se reporta mayor mortalidad en el grupo de pacientes con menor trombocitopenia.¹²

La estandarización del sistema de clasificación de la severidad de la infección por el virus del dengue es decisiva para mejorar el entendimiento de la patogénesis y tratamiento de la enfermedad. En años recientes, varios estudios reportan dificultades para la clasificación e inconsistencias en el sistema de clasificación de la OMS. Algunos han tenido la necesidad de definir nuevas categorías e identificar casos severos que no reúnen los criterios para fiebre por dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue.¹³ Todos los pacientes de este estudio tuvieron hipotensión arterial e insuficiencia circulatoria, además de daño en otros órganos y sistemas, ninguno tuvo hemorragias y las plaquetas permanecieron superiores a 30,000 por mm³ (Cuadro 1).

El riesgo de mortalidad aumenta cuando coexiste síndrome de choque por dengue; sin embargo, no parece ser la única causa que contribuye a la muerte. Los pacientes revisados en este estudio tuvieron disfunciones cardiacas, además de insuficiencia circulatoria con hipotensión resistente a las medidas terapéuticas convencionales. El caso 2 tuvo manifestaciones de infarto agudo de miocardio, el caso 3 miocarditis y el caso 4 pericarditis (Cuadro 1). Un estudio efectuado en pacientes con fiebre por dengue

Cuadro 1. Características de los casos fatales de fiebre por dengue hemorrágico/SSD. Brote epidémico 2009, Hospital General Tepic de los Servicios de Salud de Nayarit.

Casos	1	2	3	4
Presión arterial				
Promedio	57/37	40/30	94/38	80/60
Rango	90/60-NP	40/30-NP	109/50-80/40	110/80-60/40
FC (promedio)	134	120	139	120
Leucocitos				
Promedio	17,300	10,500	1 980	11 138
Rango	15 200-19,400	10,500-NP	740-2 730	2,800-19 500
Plaquetas				
Promedio	41 000	71 500	44 666	119 500
Rango	31,000-51 000	64,000-79 000	30,000-52 000	82,000-182 000
Otros				
Albúmina	NP	NP	1.9 g/dL	2.2 g/dL
TGO/TGP	NP	NP	154/58	474/791
TP/TTP	NP	NP	20/52	18/61
Urea/creatinina	NP	NP	57/2.45	50/0.67
Estancia hospitalaria	9 horas	1 hora	16 horas	24 horas

hemorrágico muestra daños reversibles que pudieran ser los responsables de la hipotensión en esos pacientes. Mediante ecocardiografía, ventriculografía con medio de contraste y electrocardiografía: siete pacientes de 14 tuvieron una fracción de eyección menor de 40%, en 12 se detectó hipocinesia; en ocho pacientes con síndrome de choque por dengue, cinco con desnivel del segmento ST e inversión de la onda T y una fracción de eyección menor de 40%, tres semanas después la fracción de eyección fue mayor de 50%.¹⁴

El paciente del caso 3 tuvo abdomen agudo con niveles hidroaéreos y fue intervenido quirúrgicamente. El informe quirúrgico reportó líquido libre serohemático y edema de asas. Ésta es una manifestación clínica muy poco frecuente, con baja sospecha como causa de infección por el virus del dengue. De un reporte de 14 pacientes con abdomen agudo, de un total de 328 pacientes con fiebre por dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue, sólo en dos existió la sospecha de infección por el virus del dengue. Tres pacientes se intervinieron quirúrgicamente y tuvieron una estancia hospitalaria mediana de 11 días.¹⁵ El paciente reportado en esta serie de casos murió 16 horas después

de haber ingresado al hospital y dos horas después de la laparotomía. De ahí la importancia de hacer el diagnóstico diferencial de abdomen agudo en lugares donde existe endemia o epidemia de dengue.

Existen reportes de que el virus del dengue serotipo DEN-3 y DEN-4 se asocia más con afectación hepática, sobre todo en el grupo infantil y es raro en los adultos.⁷ El paciente del caso 4, además de tener síndrome de choque por dengue y pericarditis, tenía datos clínicos y de laboratorio de insuficiencia hepática; pero no llegó a tener encefalopatía hepática, cuando menos en las pocas horas de estancia hospitalaria antes de morir.

Los serotipos de dengue del brote epidémico de 2009 en Nayarit correspondieron al DEN-1.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ* 2005;83:308-314.
2. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica* 2006;26:61-70.

3. Han M, Zunt JR. Neurological aspects of infections. *International Travelers. Neurologist* 2005;11:133-158.
4. Huerre MR, Nguyen TL, Marianneau P, Hue NB, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* 2001;438:107-115.
5. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai* 1994;77(8):410-413.
6. Navarrete-Espinoza J, Gómez-Dantés H, Celis-Quintanal JG, Vázquez-Martínez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Pública Mex* 2005;47(3):193-200.
7. Gasperino J, Yunen J, Guh A, Tanaka KE, et al. Fulminant liver failure secondary to an international traveller. *Liver Int* 2007;27(8):1148-1151.
8. Wang CC, Liu SF, Liao SC, Lee IK, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(1):151-158.
9. Marchiori E, Ferreira JL, Bittencourt CN, de Araujo Neto CA, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Disease* 2009, 4:doi:10.1186/1750-1172-4-8.
10. Salgado DM, Parqueba César A, Vega MR, Garzón M, Castro D. Dengue hemorrhagic fever mortality in children: beyond shock. *P Med Tropical* 2008;12(1):247-253.
11. Ron-Guerrero CS, López-Flores F, Ron-Magaña AL. Manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con la recuperación de las plaquetas en el dengue hemorrágico. *Medicina Universitaria* 2010;12(46):11-17.
12. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):412-419.
13. George R. Problems in diagnosis and classification of dengue virus infection. *Malays J Pathol* 1993;15:25-27.
14. Wali JP, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, et al. Cardiac involvement in dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 1998;64(1):31-36.
15. Khor BS, Liu JW, Lee IK, Yang KD. Dengue hemorrhagic fever patients with acute-abdomen: clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2002;74(5):901-904.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain-Barré: reporte de un caso

Raúl Carrillo Esper, * Michael Wasung de Lay, ** Joana Balderas Juárez, ** Abel Fuentes Venegas, ** Jesús Ojino Sosa García, *** Elvira Castro Martínez ****

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es una causa de hiponatremia y puede originarse por diversas causas. El síndrome de Guillain Barré es una asociación poco frecuente.

Caso clínico: paciente femenina de 73 años de edad que ingresó debido a un cuadro de cuadriparesia de cinco días de evolución. Los estudios paraclínicos reportaron: hiponatremia de 115 mmol/L, osmolaridad sérica 254 mOsm/kg, densidad urinaria 1.022, osmolaridad urinaria de 880 mOsm/kg, sodio urinario de 147 mmol/L. Se realizó perfil tiroideo con T3 total de 0.82 ng/mL (0.87-1.78 ng/mL), T3 libre 2.44 pg/mL (2.50 - 3.90 ng/mL), T4 total de 12.16 µg/dL (6.09-12.23 µg/dL), concentraciones de cortisol de 35.6 g/dL (8.7–22.4g/dL) y citoquímico de líquido cefalorraquídeo con disociación albuminocitológica y estudios de conducción nerviosa compatibles con polineuropatía desmielinizante aguda.

Conclusiones: el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética secundario a síndrome de Guillain Barré es una asociación poco frecuente que debe considerarse como causa de hiponatremia en pacientes con datos compatibles con este síndrome. El objetivo de este trabajo es dar a conocer a la comunidad científica el caso de una paciente con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barré.

Palabras clave: SIADH: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, síndrome de Guillain Barré, hiponatremia.

ABSTRACT

Introduction. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is a cause of hyponatremia and diverse etiology, with the Guillain Barré Syndrome (GBS), an uncommon association of SIADH.

Cinical Case. Women 73 years. Income quadriparesis 5 days of evolution. The paraclinical with hyponatremia of 115 mmol/L, serum osmolality 254 mOsm/kg, urine specific gravity 1.022, urinary osmolality of 880 mOsm/kg, urinary sodium of 147 mmol/L. Thyroid hormone profile was carried out with total T3 0.82 ng/mL (0.87-1.78 ng/mL), free T3 2.44 pg/mL (2.50 - 3.90 ng/mL), total T4 12.16 mg/dL (6.09-12.23 mg/dL), cortisol levels of 35.6 g/dL (8.7-22.4 g/dL) and cerebrospinal fluid cytochemical with dissociation albuminocytologic and nerve conduction studies consistent with acute demyelinating polyneuropathy.

Conclusions. SIADH secondary to GBS is a rare association should be considered as a cause of hyponatremia in patients with data compatible with this entity. The aim of this paper is to present the scientific community for a patient with SIADH and SGB.

Key words: SIADH: Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, GBS: Guillain Barre Syndrome, Hyponatremia.

* Jefe de la unidad de terapia intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Departamento de Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González.

*** Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur.

**** División de Neurología. Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Recibido: 21 de octubre 2010. Aceptado: abril 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Wasung de Lay M, Balderas-Juárez J, Fuentes-Venegas A, Ojino Sosa-García J, Castro-Martínez E. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barre: reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(4):390-392.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150. Colonia Toriello Guerra. México DF.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es una causa frecuente de hiponatremia.¹ Este síndrome es consecuencia del incremento o falla en la supresión de la liberación de hormona antidiurética o arginina vasopresina debido a múltiples causas, a pesar de cursar con hiposmolaridad.² El diagnóstico de este síndrome se establece a través de los siguientes criterios: osmolaridad urinaria mayor de 100 mOsm por kilogramo de agua, osmolaridad plasmática efectiva baja y coexistencia de euvolemia.³ Una causa poco frecuente de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es el síndrome de Guillain Barré. El objetivo de esta investigación es dar a conocer a la comunidad científica el caso de una paciente con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barré.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 73 años de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresó por cuadriparesia asociada con disestesias distales de cinco días de evolución. A la exploración se la encontró con parálisis facial periférica bilateral y cuadriparesia arrefléctica flácida. Los estudios paraclínicos reportaron: hiponatremia de 115 mmol/L, osmolaridad sérica 254 mOsm/kg, densidad urinaria 1.022, osmolaridad urinaria de 880 mOsm/kg y sodio urinario de 147 mmol/L (Cuadro 1). El perfil tiroideo con T3 total reportó: 0.82 ng/mL (0.87-1.78 ng/mL), T3 libre 2.44 pg/mL (2.50 - 3.90 ng/mL), T4 total de 12.16 µg/dL (6.09-12.23 µg/dL), concentraciones de cortisol de 35.6 g/dL (8.7-22.4g/dL), cinética de hierro y concentraciones de vitamina B₁₂ normales. El análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo mostró concentraciones de proteínas de 291 mg/dL (15-50 mg/dL), glucosa 89 mg/dL (40-70 mg/dL) y cinco células mononucleares (0-5 mononucleares células por mm³) y los

Cuadro 1. Evolución de las concentraciones séricas y urinarias de sodio

Días de hospitalización	1	5	10	14
Osmolaridad sérica (mOsm/L)	254	250	265	278
Osmolaridad urinaria (mOsm/Kg)	880	865	700	650
Densidad urinaria	1.022	1.019	1.010	1.015
Sodio sérico (mmol/L)	115	123	124	126
Sodio urinario (mmol/L)	147	140	139	137

estudios de conducción nerviosa fueron compatibles con polineuropatía desmielinizante aguda.

La paciente se trató con inmunoglobulina humana intravenosa a razón de 0.4 g/kg de peso durante cinco días y corrección de concentraciones de sodio. La paciente mostró mejoría en la función motora; sin embargo, continuó con debilidad en los miembros pélvicos, con incapacidad para la deambulación con escala de Hughes de 4.⁴ Sin embargo, después de iniciada la inmunoglobulina humana intravenosa y con el incremento en las concentraciones de sodio, tuvo una mejoría gradual en la función motora. La paciente fue egresada a los 14 días de estancia hospitalaria, con concentraciones de sodio de 126 mmol/L (135-145 mmol/L), y capaz de permanecer en pie pero sin poder deambular. (Cuadro 1)

DISCUSIÓN

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es una causa frecuente de hiponatremia. En términos generales, la hiponatremia hipotónica es causada por incremento primario en la cantidad de agua, con pérdida secundaria o primaria de sodio y aumento en la concentración de agua.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es la causa más común de hiponatremia hipotónica euvoémica y se caracteriza por incremento en la secreción de vasopresina en el lóbulo posterior de la hipófisis o en un sitio ectópico. El diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se establece cuando hay hipo osmolaridad ante la ausencia de causas secundarias de hiponatremia, como: hiperglucemia e hipertrigliceridemia, osmolaridad urinaria inapropiada para la hipo osmolaridad plasmática y sodio urinario mayor de 40 mOsm/L con euvolemia clínica, criterios cumplidos por la paciente del caso aquí reportado. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas neurológicos asociados con hiponatremia grave como alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, hemiparesia, monoparesia, ataxia, nistagmo, tremor, rigidez y afasia que se observan en el episodio agudo y pueden relacionarse con edema cerebral.⁵ Nuestra paciente tuvo síntomas neurológicos asociados con hiponatremia y polineuropatía aguda.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es un diagnóstico de exclusión y ausencia de otras causas de hipo osmolaridad, como la insuficiencia

adrenal y el hipotiroidismo, que deben investigarse y que la paciente de este caso no los presentó.⁶ En casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética secundario debe descartarse la toma de medicamentos antidepresivos, antiepilépticos, análogos de vasopresina y la coexistencia de tumores (pulmonar, genitourinario, gastrointestinal, linfomas y sarcomas), enfermedades pulmonares (infecciones, asma, fibrosis quística, insuficiencia respiratoria crónica), enfermedades del sistema nervioso central (infecciones, tumores, hemorragia, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barré).⁷

Una causa poco frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es el síndrome de Guillain Barré, una neuropatía periférica asociada con el antecedente de infección por *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, virus *Epstein-Barr* y *Mycoplasma pneumoniae*. Posner⁸ fue el primero en publicar la asociación entre síndrome de Guillain Barré y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en 1967; desde entonces hasta la actualidad son pocos los casos reportados. En el artículo original describió el caso de cuatro pacientes con polineuropatía aguda e hiponatremia. Hoffmann⁹ describió el caso de un paciente de 38 años de edad con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética que tuvo como primera manifestación síndrome de Guillain Barré. En este reporte la coexistencia ocurrió en 26%. El mecanismo exacto del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barré se desconoce; sin embargo, se ha vinculado con la administración de inmunoglobulina intravenosa y diabetes mellitus. En nuestro caso no hay relación entre la aplicación de inmunoglobulina y la hiponatremia.

En el reporte original de Posner,⁸ éste atribuyó la asociación de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barré con anomalías en las fibras autonómicas aferentes derivadas desde receptores de estiramiento vascular. Las teorías actuales que tratan explicar esta correlación involucran alteraciones en la regulación de osmorreceptores, lo que provoca un cambio en el umbral para la liberación de vasopresina. Este cambio en el umbral osmótico se ha asociado con hiposmolaridad sostenida. El mecanismo propuesto involucra cambios adaptativos en las células osmorreceptoras que reflejan una pérdida de solutos, como ocurre en las células cerebrales expuestas a condiciones de hipo-

osmolaridad. La duración de los cambios osmolares es un factor importante para el cambio en el umbral osmótico que refleja un retardo en la respuesta regulatoria para la liberación de vasopresina.¹⁰ En otros casos, esta asociación se ha explicado por disfunción autonómica causada por cambios en las fibras aferentes periféricas que reducen el efecto inhibitorio vagal en la liberación de vasopresina desde la neurohipófisis.¹

El tratamiento de estos pacientes es con base en la administración de inmunoglobulina humana y corrección paulatina de sodio para evitar la mielinólisis pontina central.^{5,11}

CONCLUSIÓN

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética secundario a síndrome de Guillain Barré es una asociación poco frecuente que debe considerarse como causa de hiponatremia en los pacientes con datos compatibles con este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Saito T. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a patient with a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Intern Med* 2005;44 (7):685-686.
2. Zimmerman EA, Nilaver G, Hoy-Yu A, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. *Fed Proc* 1984;43:91-96.
3. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5ª ed. New York: McGrawHill, 2001;707-711.
4. Hughes R, Newson Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753.
5. Riggs J. Neurological manifestations of electrolyte disturbances. *Neurologic Clinics* 2002;20:227-239.
6. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Schrier R, Sterns R. Hyponatraemia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:1-21.
7. Ellison DH, Berl T. *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. *N Eng J Med* 2007; 356: 2064-2072.
8. Posner JB, Ertel NH, Kossman RJ, Scheinberg LC. Hyponatraemia in acute polyneuropathy. *Arch Neurol* 1967;17:530-541.
9. Hoffmann O, Reuter U, Scielke E, Weber JR. SIADH as the first symptom of Guillain Barré syndrome. *Neurology* 1999;53:1365.
10. Cooke CR, Latif KA, Huch KM, Wall BM. Inappropriate Antidiuresis and hyponatremia with suppressible vasopressin in Guillain-Barré Syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18:71-76.
11. Hughes RCA, Comblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366: 1653-1666.

Ascitis quilosa secundaria a pericarditis constrictiva crónica idiopática. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Juan Carlos Hernández Santos,* Angélica Solano Ramírez,* Aurora Garzón García,* Ana Pérez Villalva**

RESUMEN

La ascitis quilosa es un padecimiento raro que puede tener múltiples causas; son excepcionales las que derivan de enfermedades del sistema linfático. Hay pocos casos reportados en la bibliografía, en los que su hallazgo se relacionó con la compresión extrínseca del conducto torácico secundario a patologías pericárdicas y siempre asociados con quilotórax. Presentamos el caso de una paciente en quien su malestar se inició con ascitis quilosa no asociada a quilotórax, secundaria a pericarditis constrictiva idiopática.

Palabras clave: pericarditis constrictiva crónica, ascitis quilosa, quiloperitoneo.

ABSTRACT

Chylous ascites is a rare entity that could have multiples causes, being the ones originated by regional lymphatic system pathologies exceptional. There are a few cases reported in the literature in which its finding has linked with the extrinsic compression of the thoracic duct secondary to pericardial pathologies, these, always combined at the presence of chylothorax. We present the case of a patient who began with chylous ascites not associated to chylothorax secondary to idiopathic constrictive pericarditis.

Key words: Chylous ascites, idiopathic constrictive pericarditis, chyloperitoneum

Ascitis es la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal; puede manifestarse como exudado y trasudado, o ambos, dependiendo del mecanismo fisiopatológico de formación: ascitis portal, ascitis cardíaca, ascitis maligna, ascitis inflamatoria, ascitis pancreática entre otras. Ascitis quilosa es cuando la cantidad de triglicéridos en el líquido de ascitis supera los 200 mg/dL o cuando hay quilomicrones.

Cerca de 20% de las causas de ascitis corresponden a padecimientos no portales; una de ellas es la obstrucción del sistema de drenaje linfático, que no es común y le confiere la característica quilosa al líquido ascítico. Entre los padecimientos que pueden afectar al sistema linfático se describen tres mecanismos por los que puede generarse ascitis quilosa: por obstrucción intra o extraluminal del conducto torácico y por fístulas a cualquier altura del sistema linfático; estas últimas casi siempre aparecen en pacientes pediátricos y excepcionalmente en adultos.

La causa más frecuente de ascitis quilosa por afectación del sistema linfático en nuestro medio, es la compresión extraluminal del conducto torácico dada, en la mayoría de los casos, por enfermedades malignas que generan fibrosis en el sistema linfático intestinal o, bien, por su infiltración, como en el caso del linfoma no Hodgkin que es causante de 60% de su obstrucción en series reportadas de pacientes que radican en países desarrollados; mientras que en países no desarrollados, la obstrucción por fibrosis intraluminal secundaria a infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* o por filarias, ocupa un lugar importante situándose por arriba del linfoma.

* Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla, Pue.

** Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Servicios de Nefrología, Anatomía Patológica y Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Hernández Santos. 2 Norte núm. 20 colonia Centro. Puebla 72000, Pue. Correo electrónico: correj_uan@hotmail.com

Recibido: 18 de noviembre de 2010. Aceptado: abril de 2011.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Santos JC, Solano-Ramírez A, Garzón-García A, Pérez-Villalva A. Ascitis quilosa secundaria a pericarditis constrictiva crónica idiopática. Reporte de caso y revisión de literatura. Med Int Mex 2011;27(4):393-398.

www.nietoeditores.com.mx

En cuanto al tratamiento y el manejo de la ascitis quilosa debe considerarse una dieta alta en proteínas y baja en grasas, con triglicéridos de cadena media que son absorbidos directamente hacia el flujo sanguíneo. Debe procurarse la disminución de triglicéridos de cadena larga que normalmente se transforman en monoglicéridos y ácidos grasos libres que, a través de los quilomicrones, son transportados por la linfa. En pacientes que no responden al tratamiento dietético, la nutrición parenteral total es una alternativa, así como el uso de somatostatina y octreótida que obtienen buena respuesta, fundamentalmente en ascitis quillosas causadas por traumatismo o cirugía. El tratamiento de la enfermedad subyacente es la piedra angular; inclusive se llega a su total resolución, fundamentalmente en causas infecciosas, inflamatorias o hemodinámicas.

Se reporta el caso de un paciente con compresión extraluminal del conducto torácico secundario a efecto de masa de una pericarditis constrictiva crónica de causa desconocida, que se inició con ascitis quilosa.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años de edad, diabético de 12 años, monorreno de 10 años debido a nefrectomía izquierda realizada por litiasis y con enfermedad renal crónica por nefropatía diabética en estadio III K/DOQI, con creatinina basal de 1.8 mg/dL. Acudió al servicio de urgencias debido a edema progresivo en las extremidades, disnea leve de medianos esfuerzos y ascitis de cuatro meses de evolución. En Urgencias se le realizó una paracentesis diagnóstica y terapéutica por ascitis a tensión. Se obtuvieron 3.5 litros de líquido lechoso, turbio e inoloro, sin que disminuyera la disnea posterior al procedimiento. El estudio citoquímico reportó 3.6 gramos de proteínas por litro, triglicéridos de 864 mg/dL, colesterol de 246 mg/dL, con un gradiente de albúmina suero-ascitis de 0.8. Se concluyó que se trataba de ascitis quilosa, por lo que ingresó a un protocolo de estudio.

A su ingreso se encontró al paciente sin fascias característica, ligeramente pálido, hidratado, neurológicamente íntegro, sin datos obvios de afectación o insuficiencia cardiopulmonar, sin datos clínicos que sugirieran taponamiento cardiaco, con disminución de la presión sistólica a la inspiración de 8 mmHg, sin plétora yugular, sin hepatomegalia ni hepatodinia. El abdomen se encontró globoso por panículo adiposo y por una pequeña cantidad

de líquido de ascitis remanente, las extremidades inferiores con edema ++. No se encontraron adenopatías regionales al momento de la exploración.

En la analítica solicitada a su ingreso, los laboratorios básicos reportaron: anemia normocítica normocrómica de 11 gramos, con plaquetas y leucocitos estrictamente normales, las pruebas de función hepática y pancreáticas (pancreolauril, amilasa, lipasa, tripsinógeno) fueron normales, las pruebas de función renal con creatinina de 1.7 (FG calculado de 44 ml/min) y 600 mg de proteínas en orina de 24 horas. Las pruebas de función respiratoria en equilibrio ácido base con un pH de 7.42, PCO₂ de 32, PO₂ de 61, SATO₂ 93% con FIO₂ al 21%, DAaO₂ de 4, con PO₂/FIO₂ de 290, metabólicamente con glucosa de 112 mgrs/dl, HBA1c de 6.8%, triglicéridos de 60 mg/sdL, colesterol total de 70 mg/dL, albúmina de 2.8 g/dL; los marcadores tumorales (ACE, APE, AFP, CA 19-9) y la serología infecciosa para VHB, VHC, HIV1-2, *Neisseria gonorrea*, *Mycobacterium tuberculosis* y *avium* fue negativa. El cultivo de líquido de ascitis a 28 días fue negativo, el citológico del mismo sólo reportó células inflamatorias. Se descartó infección o actividad neoplásica, el perfil inmunológico y la electroforesis de proteínas séricas y del líquido peritoneal fueron normales. Los estudios de imagen abdominal (ecografía Doppler, tomografía y gammagrafía) no evidenciaron hipertensión portal, tumores, adenopatías ni datos de hepatopatía crónica difusa, con páncreas, bazo y riñón derecho dentro de la normalidad; la angiotomografía abdominal no mostró patología vascular en el sistema portal o cava. (Figura 1)

A su ingreso, en la radiografía simple de tórax se apreció un contorno doble radiopaco, lineal, en hemicírculo a nivel mediastinal que llegaba hasta el hemicardio derecho, por lo que se solicitó una tomografía simple y contrastada de tórax que mostró un tumor de característica quística, bordes hiperdensos, bien definida en el mediastino anterior, aparentemente a expensas del ventrículo derecho, sin reforzamiento con medio de contraste, y sin encontrar otros tumores o adenopatías regionales. El ecocardiograma transtorácico reportó un tumor a expensas del ventrículo derecho, con efecto de masa para las cavidades derechas e izquierdas, con leve repercusión hemodinámica a través de un colapso parcial de la pared libre del ventrículo derecho, (Figura 2) con una fracción de eyección del ventrículo derecho de 45% y del izquierdo de 38%, sin que esto generara tricuspidadización, ni dilatación de la aurícula derecha;

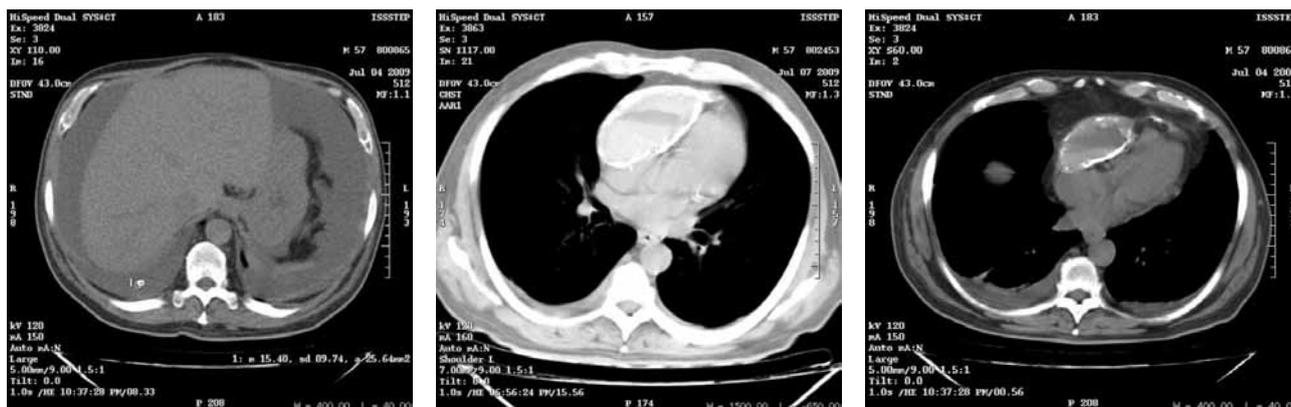
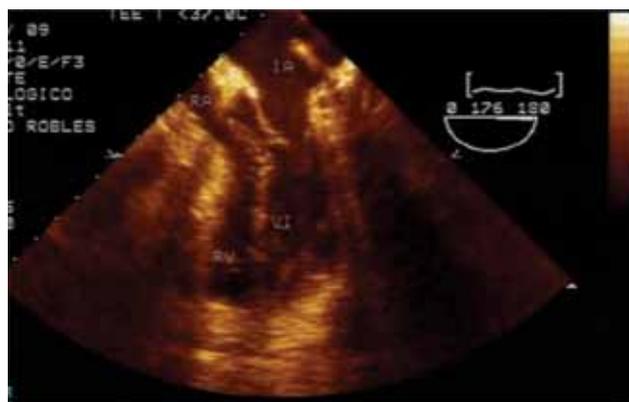
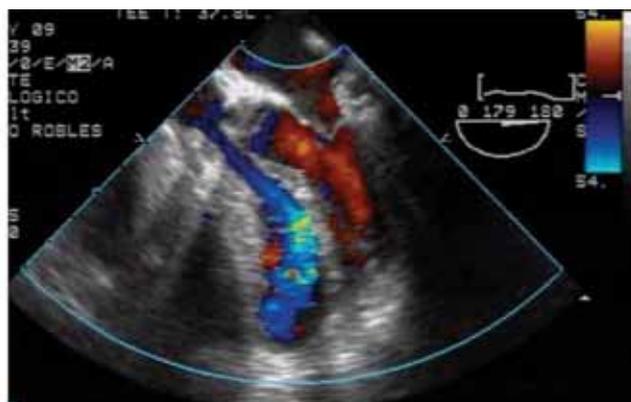


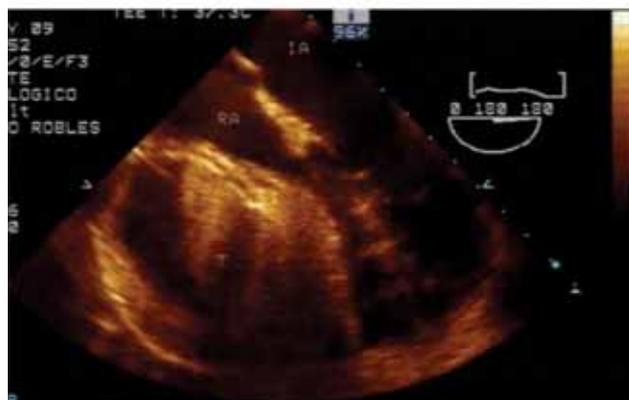
Figura 1. Tomografía simple y contrastada. Evidencia que el hígado está, macroscópicamente, sin alteraciones y en los cortes de tórax un tumor en la parte anterior del mediastino.



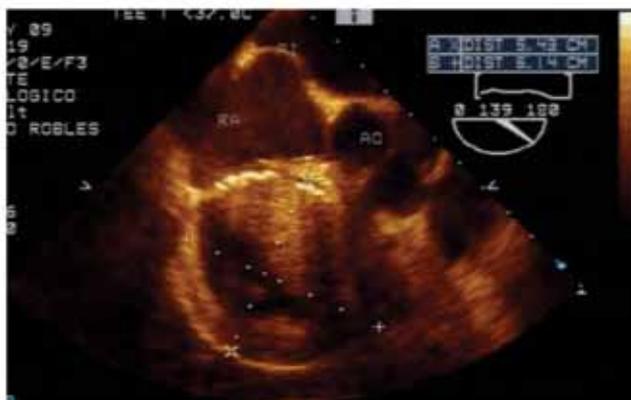
ECO simple. Muestra compresión de ambas cavidades cardiacas



ECO Doppler. Evidencia compresión bi ventricular



ECO simple. Foco en el tumor mediastinal



ECO Simple. Medidas del tumor *pericárdico*

Figura 2. Imágenes del ecocardiograma transesofágico.

por eso no se consideró que la ascitis fuera secundaria a insuficiencia cardíaca derecha. Tras los hallazgos tomográficos reportados, se consideró la posibilidad de que la ascitis quillosa fuera secundaria a obstrucción del conducto torácico y que el tumor encontrado fuera la causa de dicha compresión. Puesto que ya se habían excluido otras causas, lo único que quedaba por descartar era la pérdida de la integridad del drenaje linfático abdominal; por eso se realizó una linfografía con tecnecio 99, que evidenció una afectación importante del retorno linfático abdominal que se originaba a escasos centímetros de su paso a través de la cúpula diafragmática, sin que éste fuera tan alto a nivel torácico como para afectar el drenaje linfático del mismo y causar quilotórax.

En la ventana pericárdica realizada mediante toracotomía anterior derecha, se encontró un tumor quístico, duro, a expensas del pericardio. Se realizó pericardiotomía a la altura de la aurícula derecha y se obtuvieron 300 mL de líquido hemático, no fétido, y se tomaron biopsias del mismo. En el estudio histopatológico no se encontraron células neoplásicas, sólo un infiltrado inflamatorio crónico dado por linfocitos, macrófagos y escasas células plasmáticas, con espacios quísticos, revestidos por una hilera de células cúbicas y planas, que mostraron una conservación de la relación núcleo citoplasma (PAS negativo e inmunorreactivo focalmente a citoqueratinas), con estroma fibrovascular laxo (azul alciano positivo). Se concluyó, entonces, que se trataba de una pericarditis crónica constrictiva de causa desconocida, por lo que como protocolo de estudio para la misma, se solicitó un perfil tiroideo y se extendió el perfil inmunológico para la búsqueda de anticuerpos anti DNAn, anti Ro y anti La, anti *Coxsackievirus B*, anti *Epstein Barr* y *Echovirus*, que resultaron negativos. En el líquido pericárdico se realizó la búsqueda de células tumorales, cultivo para aerobios, anaerobios y hongos (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces D*, *Coccidioides I* y *aspergillus*), además de inmunofluorescencia directa que también fueron negativos.

Se realizó un ecocardiograma posterior, que mostró una re-expansión de ambas cavidades cardíacas, con una fracción de eyección del ventrículo derecho de 63% y del izquierdo de 72%.

A 24 horas del procedimiento quirúrgico, la formación de líquido de ascitis disminuyó con respecto a los días previos, se redujo progresivamente el diámetro abdominal y la cantidad de líquido peritoneal. Al mes, las

concentraciones de triglicéridos y colesterol en el líquido abdominal remanente eran prácticamente indetectables; sin embargo, más tarde se reinició su ascenso gradual y hubo nuevo aumento del perímetro abdominal, por eso se realizó otro ecocardiograma de control, que mostró nuevamente la generación de líquido pericárdico y una aparente retracción del pericardio, que provocaba un colapso parcial de ambas cavidades cardíacas, lo suficiente para, de nuevo, afectar el drenaje linfático abdominal a través de la compresión del conducto torácico. Se le propuso al paciente la decorticación pericárdica radical sin que aceptara el procedimiento y discontinuara su seguimiento en nuestra institución. Falleció dos meses después, en el servicio de Urgencias, al acudir debido a un choque cardiogénico. Por solicitud de los familiares del paciente se realizó la necropsia y se encontró al pericardio engrosado, pétreo, con extensas zonas de calcificación, a la apertura de la cavidad con salida de coágulos sanguíneos de color marrón negruzco pastoso. (Figuras 3, 4 y 5)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existe una amplia gama de padecimientos que pueden condicionar ascitis quillosa, que son las que tienen lugar en el drenaje linfático abdominal y son extremadamente raras; en la mayoría de los casos reportados son malignos. Hay reportes aislados de ascitis quillosa consecutiva de alguna

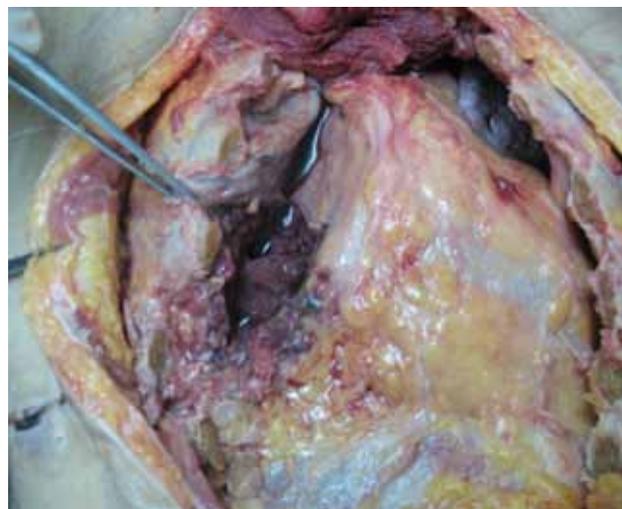


Figura 3. Incisión de pericardio. Durante la necropsia se evidenció el grosor del mismo y el material contenido en su interior.

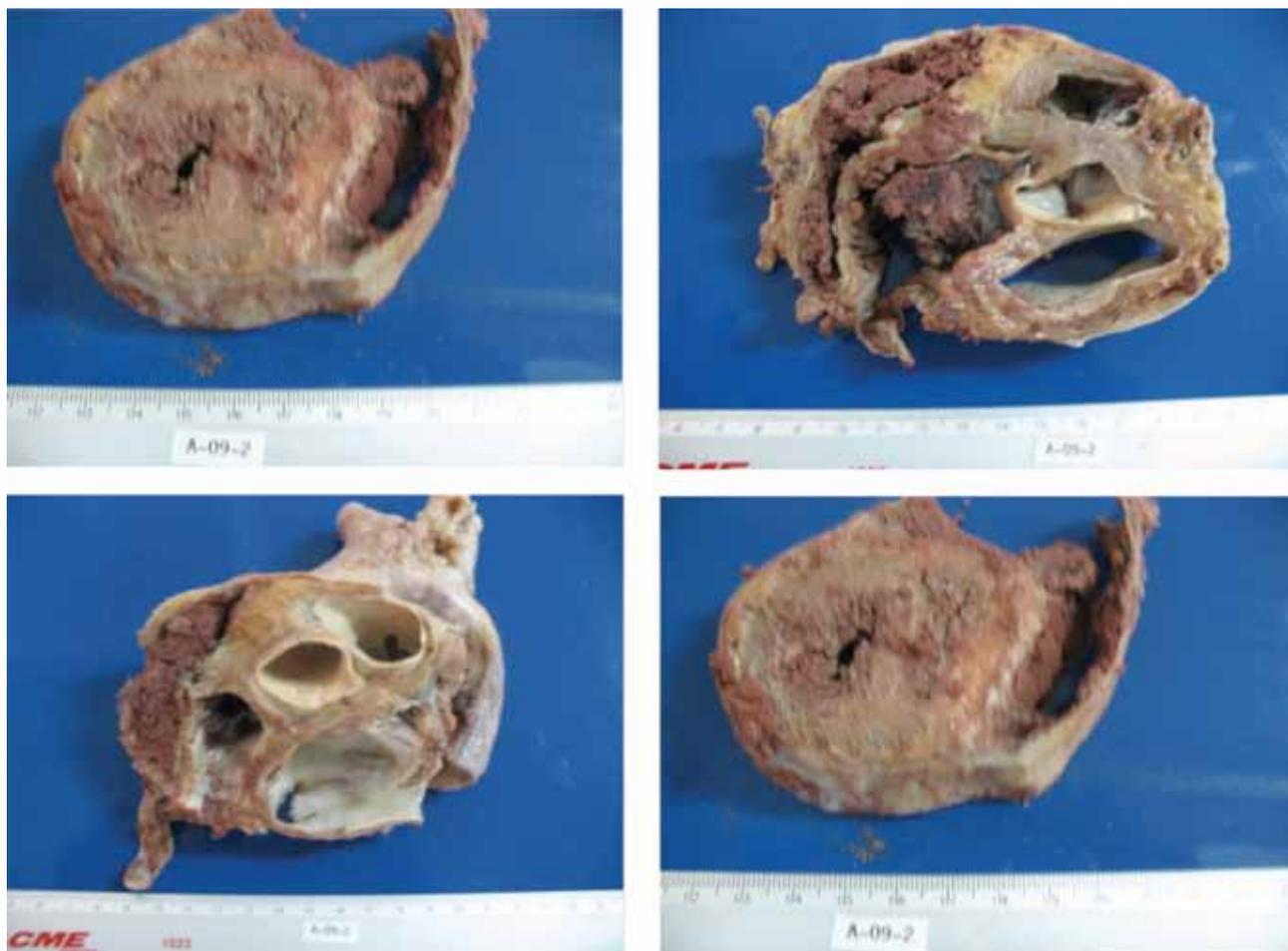


Figura 4. Cortes de pericardio. Los cortes se realizaron a diferentes niveles. Se muestra de manera obvia la repercusión en las cavidades cardiacas que tenían el tumor y sus relaciones.



Figura 5. Pericardio. Corte histopatológico. Se evidencia un infiltrado inflamatorio crónico aunado a una reorganización de sus estructuras con intensa proliferación de redes de colágena.

afectación pericárdica, siempre asociados con quilotórax. En el caso que aquí se reporta no se evidenció quilotórax *in vivo* ni *post mortem*. En un principio se consideró que este hecho pudiera deberse a que la compresión del pericardio sobre el conducto torácico era mucho mayor hacia el diafragma. O bien, que pudiera existir otro elemento que condicionara mayor vulnerabilidad del conducto a la compresión a la altura del tórax; como por ejemplo, la estenosis dentro del propio conducto. Si esta última no fuera importante, el efecto del pericardio sobre el conducto torácico no sería determinante en la generación de la ascitis. Esta teoría, sin embargo, se descartó al demostrarse disminución del volumen abdominal, prácticamente después del procedimiento quirúrgico.

La evaluación del efecto que el drenaje pericárdico tuvo en la descompresión del conducto torácico, con base en el

análisis de la calidad del líquido ascítico, fue inicialmente difícil de medir, porque después del procedimiento quirúrgico el paciente inició con apoyo parenteral total. Tuvo una respuesta sostenida, incluso después de iniciada la vía oral con dieta normolipémica y sin nutrición parenteral diez días después del procedimiento quirúrgico, y hasta el primer mes del mismo, por eso ya no se consideró necesario realizar otra linfografía de control.

Por desgracia, el paciente no aceptó el procedimiento radical que se le propuso: un procedimiento de alto riesgo por las complicaciones del mismo en el contexto de alto grado de morbilidad. En los pocos casos publicados se describe un pronóstico reservado de viabilidad para la vida y de la función de estos pacientes después de la pericardiotomía radical. Todo esto está determinado, obviamente, por el éxito del procedimiento quirúrgico, resultado de la experiencia de cada centro. En definitiva, los pilares del tratamiento en este tipo de pacientes son: la liberación de la obstrucción del sistema linfático y el adecuado y oportuno soporte nu-

tricional que permitan disminuir el grado de complicaciones que implica la fuga de nutrientes al tercer espacio.

REFERENCIAS

1. Amarapurkar DN, Kalro RH, Desai HG. Peritoneoscopy in Diagnosing Ascites. *J Assoc Physicians India* 1998;43:343 (Abstract).
2. Cárdenas A. Chylous Ascites. *Clinical Reviews. Amer J Gastroenterol* 2002;97:1896-1900.
3. Mauer K, Manzione NC. Usefulness of Serum-Ascites Albumin Difference in Separating Transudative from Exudative Ascite. Another Look. *Dig Dis Sci* 1988;33:1208-1212.
4. McAllister HA, Fenoglio J. Tumors of the Cardiovascular System. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1978;73-119.
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis: Mosby, 1996;338-345.
6. Sleisenger M. Ascitis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastrointestinal and Liver Disease* 2002;78:1517-1540.
7. Zavala G. Ascitis quilosa: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Perú* 1993;13(1):50-55.

Asociación Marfan-Poland. Reporte de un caso

Verónica Olvera Sumano,* Mariano Miguel Guerra,** Gerardo Pérez Bustamante,*** Eduardo Revilla Rodríguez,*** Miguel Ángel Jiménez Santiago,**** Héctor Muñoz Arneiro,**** María del Roció Ruiz Olivera¹

RESUMEN

Antecedentes: la coexistencia de dos síndromes genéticos, Marfan y Poland, en un mismo individuo es una situación que hasta ahora no se había reportado. El síndrome de Marfan, condicionado por mutaciones en el gen de *Fibrilina*, con complicaciones cardiovasculares graves que condicionan muerte prematura, y en el síndrome de Poland, con alteraciones en la arteria subclavia que producen agenesia-hipoplasia del músculo pectoral mayor y defectos de reducción en un miembro superior.

Objetivo: reportar un caso de síndrome de Marfan asociado con síndrome de Poland, complicado con aneurisma de la aorta ascendente e insuficiencia aórtica severa en un paciente masculino de 35 años de edad.

Material y método: reporte del caso de un paciente masculino de 35 años de edad atendido en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca debido a dolor precordial de tres meses de evolución, que evolucionó a ortopnea, insuficiencia cardíaca congestiva y taquicardia supraventricular paroxística de complejo estrecho. Fenotipo longilíneo, talla alta y desproporción de segmentos, luxación derecha y subluxación izquierda del cristalino, dolicoestenomelia, agenesia en el pectoral mayor derecho, ectrodactilia en la mano derecha y aracnodactilia izquierda, aneurisma en la aorta ascendente e insuficiencia aórtica severa. Se programó la intervención quirúrgica para recambio valvular y corrección del aneurisma aórtico. Falleció durante el postoperatorio inmediato por hemorragia.

Conclusiones: es el primer reporte de una asociación Marfan-Poland en el que se sugiere la coincidencia de dos procesos etiológicos independientes: el primero de tipo mutacional (síndrome de Marfan), autosómico dominante que, clínicamente, sugiere una mutación de novo, y el segundo condicionado por alteraciones en el desarrollo vascular durante la etapa embrionaria (síndrome de Poland) de presentación esporádica.

Palabras clave: Marfan, Poland, aneurisma.

ABSTRACT

Background: The presence of two genetic syndromes, Marfan and Poland, in a same individual; an unreported condition in literature up to date. Marfan Syndrome, conditioned by mutations in the *fibrillin-1* gene, includes severe cardiovascular complications, which lead to premature death, and the Poland Syndrome with an unknown etiology leads to alterations in the subclavian artery, causing agenesia-hypoplasia in the pectoralis major muscle and reduction defects in superior limbs.

Objective: Case Report: Marfan syndrome associated with Poland Syndrome, complicated by an aneurism in the ascendant aorta and severe aorta insufficiency in a 35-year-old male patient.

Material and methods: Case report, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca. Patient male, 35 years old, with reported precordial pain for 3 months which progresses to orthopnea, with signs of congestive cardiac insufficiency and supraventricular paroxystic narrow complex tachycardia, increased height phenotype, and disproportionate segments, right luxation, and left crystalline subluxation, dolicoestenomelia, agenesia in the pectoralis major muscle, arachnodactyly left and ectrodactyly in right hand, ascending aorta aneurism and severe aorta insufficiency, scheduled for surgery to change valves and correct aorta aneurism with valved tube plus coronary reimplants. Dies post-operation due to hemorrhage.

Conclusions: This is the first report in literature of a Marfan-Poland association in which the coincidence of two independent etiological processes is suggested. To prevent cardiovascular complications, the use of beta-blockers is indicated, to avoid the appearance of aortic dilation or to stop the process once it has begun to reduce dissection risk.

Key words: Marfan syndrome, Poland syndrome, Aneurism.

* Genética.

** Cardiología.

*** Medicina Interna.

**** Oftalmología.

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

¹ Hospital General de Zona número 1, IMSS Oaxaca.

veronica_o_s@hotmail.com

Recibido: 23 de noviembre 2010. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Olvera-Sumano V, Miguel-Guerra M, Pérez-Bustamante G, Revilla-Rodríguez E, y col. Asociación Marfan-Poland. Reporte de caso. Med Int Mex 2011;27(4):399-402.

Correspondencia: Dra. Verónica Olvera Sumano. Aldama s/n, paraje El Tule, San Bartolo Coyotepec 71256 Oaxaca. Correo electrónico:

www.nietoeditores.com.mx

La coincidencia de los síndromes Marfan y Poland en un mismo individuo es una situación que no se había reportado. El síndrome de Marfan está condicionado por mutaciones en el gen de la proteína fibrilina, importante componente del tejido conectivo, con complicaciones cardiovasculares graves que favorecen la muerte prematura. El síndrome de Poland se caracteriza por alteraciones en la arteria subclavia que condicionan agenesia-hipoplasia del músculo pectoral mayor y defectos de reducción en el miembro superior del lado afectado.

El objetivo de este artículo es reportar un caso de síndrome de Marfan asociado con síndrome de Poland, complicado con aneurisma en la aorta ascendente e insuficiencia aórtica severa en un paciente masculino de 35 años de edad.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 35 años de edad, atendido en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la ciudad de Oaxaca, México. Los antecedentes maternos del paciente eran positivos para hipertensión arterial sistémica e hipocausia. El padre falleció a consecuencia de un mieloma múltiple. Sus ocho hermanos y dos hijos están vivos y sanos. Consanguinidad y endogamia negadas. Antecedente de miopía izquierda y subluxación del cristalino derecho en la adolescencia.

El padecimiento actual tenía tres meses de evolución, con dolor precordial que evolucionó a disnea de medianos y pequeños esfuerzos, hasta llegar a la ortopnea, motivo de su ingreso al servicio de Atención Continua con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva y taquicardia supraventricular paroxística regular, de complejo estrecho, con buena respuesta a la administración de beta-bloqueadores (esmolol).

Habitus longilíneo, talla de 180 cm, segmento inferior de 100 cm, brazada corregida de 192 cm, dolicocefalo, escleras azules, tórax longilíneo con agenesia de pectoral mayor derecho (Figura 1); a la auscultación cardíaca se le encontró galope a expensas del tercer ruido, soplo diastólico en el foco aórtico y en accesorio 4/6 aspirativo en crescendo-decrescendo. Latido apexiano, desplazado, con choque en la cúpula de Bard; signos periféricos clásicos de insuficiencia aórtica positivos: pulso de Corrigan, signo de Lian, del Quincke y doble soplo de Duroziez; a la auscultación de tórax se escucharon: estertores crepi-



Figura 1. Agenesia de pectoral mayor derecho.

tantes bilaterales. Las extremidades se encontraron con ectrodactilia en la mano derecha y aracnodactilia en la izquierda. (Figura 2)

El electrocardiograma reportó datos de hipertrofia y sobrecarga sistólica ventricular izquierda. El ecocardiograma documentó un aneurisma de la aorta ascendente, que abarcaba desde los senos de Valsalva hasta la unión de la aorta ascendente, con arco aórtico, sin evidencia de disección (Figuras 3 y 4). Se encontró, además, insuficiencia aórtica severa, con dilatación de cavidades izquierdas y función ventricular limitrofe.

La evaluación oftalmológica reportó: agudeza visual 20/400. Ojo izquierdo 20/200; la biomicroscopia evidenció, en el ojo derecho: luxación del cristalino hacia el sector inferior, vítreo a nivel pupilar, iridonesis y el resto sin alteraciones. El ojo izquierdo: subluxación del cristalino, el resto sin alteraciones. El fondo de ojo se observó sin alteraciones. Se programó para cirugía de recambio valvular y corrección del aneurisma aórtico con tubo valvulado, más reimplante de coronarias. Falleció durante el posoperatorio inmediato, por hemorragia.

DISCUSIÓN

El síndrome de Marfan (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM 154700) es una alteración pleiotrópica del



Figura 2. Ectrodactilia en la mano derecha.



Figura 3. Ultrasonido que muestra el aneurisma de la aorta descendente.

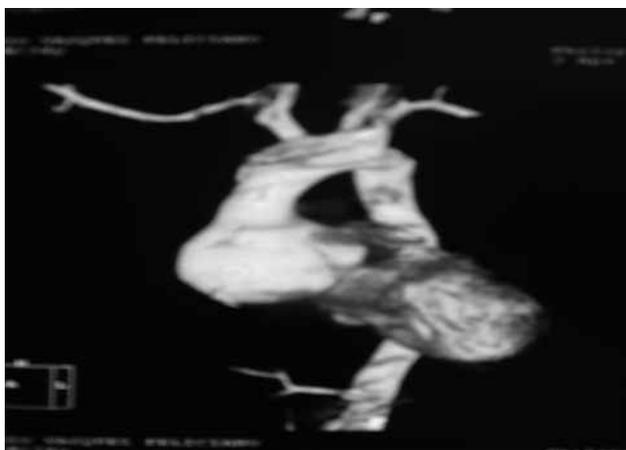


Figura 4. TAC de tórax que corrobora el aneurisma de 11 x 8 cm en la aorta ascendente.

tejido conectivo, poco frecuente (1: 5,000 a 10,000), con un modelo de herencia autosómico dominante, causado por alguna mutación en el gen que codifica para la proteína fibrilina 1 *FBN-1*(15q21.1), en el que se han reportado cerca de 571 mutaciones. También se han descrito mutaciones en otros genes, como en: *FBN-2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*;¹ con amplio pleiotropismo y afectación a: los ojos, el esqueleto, los pulmones y el aparato cardiovascular. Las complicaciones son la causa principal de mortalidad.

Desde el punto de vista clínico pueden distinguirse tres formas: 1) neonatal: caracterizada por insuficiencia cardíaca congestiva y muerte en la infancia secundaria a insuficiencia valvular mitral o tricuspídea y enfisema pulmonar; 2) neonatal severo: caracterizado por problemas cardíacos de inicio temprano y pacientes que requieren reemplazo aórtico antes de los 17 años de edad y 3) clásico: más frecuente y de progresión más lenta.²

El síndrome de Poland (OMIM 73800) fue descrito por primera vez por Poland, en 1841. Es una enfermedad muscular rara (1:20,000 a 1:32,000) caracterizada por agenesia-hipoplasia del músculo pectoral mayor, afectación de la glándula mamaria y los dedos de la mano del lado afectado. Su causa se desconoce pero parece corresponder con alteraciones en el mesodermo, secundarias a una falla en el desarrollo de la arteria subclavia y alteración de la circulación en el lado afectado.³ También se han relacionado diferentes medicamentos con efecto teratógeno, sin ser plenamente demostrados. El 15% de los casos se relaciona con síndrome de Moebius, anomalía de Sprengel y, excepcionalmente, con atrofia muscular perineal, neurofibromatosis tipo I, displasia facio-aurículo-vertebral, leiomioma, anomalía de Klippel Fiel,⁴ displasia frontonasal y dextrocardia. También se ha reportado la asociación positiva entre el síndrome de Poland y enfermedades hematológicas, como leucemias linfoblásticas y no linfoblásticas agudas; leucemias granulocíticas crónicas y linfoma no Hodgking y un caso de asociación con tumor de Willms. La mayoría de los casos son de presentación esporádica y pocos casos familiares sugieren un modelo de herencia autosómico dominante con baja penetrancia. Existe solo un caso de asociación con entidades mendelianas que corresponde a un fenotipo Poland-neurofibromatosis.⁵

Las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico de vida en el síndrome de Marfan, con mortalidad en 70-95% de los casos. Su incidencia depende de la edad,

40-80% en niños y 80-100% en adultos. La dilatación inicial afecta los senos de Valsalva y aorta ascendente que evoluciona a la raíz aórtica y a insuficiencia valvular secundaria, considerada de mal pronóstico por su carácter evolutivo, que se acelera por factores como: estrés físico, emocional y embarazo, que culminan en complicaciones como disección y rotura.⁶

CONCLUSIONES

Es el primer reporte de una asociación Marfan-Poland en el que se sugiere la coincidencia de dos procesos etiológicos independientes: el primero de tipo mutacional (síndrome de Marfan), autosómico dominante que, clínicamente, sugiere una mutación de novo, y el segundo condicionado por alteraciones en el desarrollo vascular durante la etapa embrionaria (síndrome de Poland) de presentación esporádica. La valoración genética realizada a ambos hijos no mostró alteración, excepto las escleras azules, por lo que se determina continuar con valoraciones periódicas y seguimiento a largo plazo debido a la expresividad variable y pleiotropismo de la enfermedad. El síndrome de Poland fue descartado en ambos menores.

Para prevenir las complicaciones cardiovasculares están indicados los betabloqueadores debido a sus propiedades de inotropismo negativo, con los que se han obtenido resultados positivos porque reducen la tasa de dilatación aórtica.⁷

En caso de afectación aórtica el tratamiento implica:

reemplazo de válvula aórtica, de aorta ascendente con tubo valvulado y reimplante de coronarias. Esta intervención implica riesgos de hemorragia, tromboembolismo y complicaciones del tratamiento anticoagulante.⁸

Agradecimientos

Al Departamento de Radiodiagnóstico e Imagen HRAEO por las facilidades prestadas.

REFERENCIAS

1. Haruya Sakai, Remco Visser, Shiro Ikegawa, Etsuro Ito, et al. Comprehensive Genetic Analysis of Relevant Four Genes in 49 Patients with Marfan Syndrome or Marfan-Related Phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2006; 140A: 1719–1725.
2. Blyth M, Foulds N, Turner C, Bunyan D. Severe Marfan syndrome due to FBN1 exon deletions. *Am J Med Genet Part A* 2008, 146A: 1320–1324.
3. Issaivanan, M, Virdi V.S, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence-Klippel-Feil and Mobius anomalies. *Indian J Pediat* 2002;69441-69442.
4. Erol M, Caksen H, Tan O, Atik B, et al. Report of a girl with Klippel-Feil syndrome and Poland anomaly. *Genet. Counsel* 2004;15:469-472.
5. Bulent, Tayfun, Metin, Rohat K. Possibly New Multiple Congenital Anomaly Syndrome: Craneo-Fronto-Nasal Dysplasia with Poland anomaly. *Am J Med Genet*, 1996;65:222-225.
6. Dietz H, Miller C. Aortic disease en patients with Marfan Syndrome. *Circulation* 2005;111:150-7.
7. Meijboom LJ, Nollen GJ, Mulder BJM. Prevention of cardiovascular complications in the Marfan Syndrome. *Vascular Disease Prevention* 2004;1:79-86.
8. Steckmeier B, Epidemiology of aortic disease: aneurysm, dissection, occlusion. *Radiology* 2001;41:624-32.

Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Hiram Jaramillo-Ramírez,* Miguel Ángel Morales,* María Elena Marín**

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un padecimiento poco conocido en nuestro país, de causa incierta, que involucra los ganglios linfáticos y suele acompañarse de síntomas sistémicos. Se comunica el caso de una paciente joven, mexicana, con esta enfermedad, que padeció el cuadro clínico característico, que cinco meses después tuvo lupus. También se revisa la bibliografía.

Palabras clave: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, ganglios linfáticos, lupus.

ABSTRACT

The Kikuchi-Fujimoto disease is a condition little known in our country, of uncertain cause, involving the lymph nodes and is often accompanied by systemic symptoms. We report the case of a young Mexican with this disease, who suffered the characteristic clinical picture that five months had lupus. We also performed a literature review.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, lymph nodes, lupus.

El caso corresponde a una mujer de 29 años de edad, casada, dedicada al hogar y con carrera técnica. Alcoholismo y tabaquismo negados, en una ocasión inhaló cocaína, diez años antes. Negó el resto de toxicomanías. Niega antecedentes quirúrgicos, alérgicos, traumáticos o transfusiones.

Cuatro meses antes inició con artralgias en las manos, sin aumento de volumen, diaforesis nocturna intensa, escalofríos y fiebre no cuantificada. Adenomegalias cervicales y axilares dolorosas. Náuseas y vómitos, anorexia. Niega dolor abdominal. Un mes después tuvo dolor en todas las articulaciones de las extremidades inferiores, sin edema, calor o eritema. Fue tratada con naproxeno y analgésicos,

sin recordar el tipo de estos últimos. Sin mejoría clínica, sólo padeció dispepsia y aumento del dolor. Diarrea ocasional dos a tres veces al día, con pujo pero sin tenesmo.

Durante la exploración inicial en el hospital se le encontró anémica no cuantificada, en dos ocasiones recibió transfusiones sanguíneas. No se estableció algún diagnóstico. Fue egresada sólo con tratamiento de hierro por vía oral.

La evolución subsiguiente fue con aumento de la astenia y adinamia; fiebre de 40 grados, de predominio nocturno, dolor abdominal en el epigastrio, con náuseas y vómitos, pérdida de 15 kilos de peso.

Tres meses después del inicio de los síntomas consultó a un médico general, quien le prescribió: 1 g de ciprofloxacina cada 24 horas, hierro parenteral durante siete días, sin mejoría.

Las tomografías abdominal y pélvica se reportaron normales.

El médico general la refirió con un internista, quien durante su exploración la encontró con 39°C de temperatura corporal, 71.3 kg de peso, con tensión arterial de 120/80 mmHg, con múltiples adenomegalias cervicales de 2 cm, móviles, dolorosas y axilares de las mismas características. En el resto de la exploración el tórax se encontró normal, el abdomen sin hepatoesplenomegalia, extremidades sin

* Médico internista.

** Médico patólogo.

Hospital General de Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez. Hospital General de Mexicali. Calle del Hospital sin número, Centro Cívico, Mexicali, BC. Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx
Recibido: 11 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Jaramillo-Ramírez H, Morales MA, Marín ME. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(4):403-405.

edema ni alguna otra alteración. La biometría hemática reportó: hemoglobina de 8.1, hematocrito de 42, leucocitos 8000, HGM: 26, VGM: 72, CHGM. EGO: amarillo II, turbio, leucocitos 10 a 15 por campo, Hb negativo. Glucemia de 74 mg/dL, Creatinina: 1.2, ácido úrico 6.0, triglicéridos: 218, colesterol: 98 mg, bilirrubinas: 0.9 mg, albúmina: 3.7, TGO: 37 mg, TGP: 23 mg, DHL: 968 mg.

Se solicitó una biopsia de ganglio linfático axilar que mostró linfadenitis necrotizante histiocítica. Se practicó inmunohistoquímica con anticuerpos primarios para CD68, CD20, CD3, CD30 y CD15, con técnica de estreptoavidina biotina, con controles en microarreglo. Con CD68 y CD3 positivo en las células de aspecto inmunoblástico que se localizan en la periferia de la necrosis.

Con base en este hallazgo se dio tratamiento sintomático. Un mes después tuvo frote pericárdico, eritema malar en alas de mariposa, pérdida de cabello. Debido a esto se solicitaron pruebas inmunológicas; el factor reumatoide fue de: 30.5 (0-20), anticuerpos antinucleares: 1:1280 (1:80), complemento C3: 20.3 (88-201), anti DNA nativo: positivo, anti SM: >200 (<20). Se diagnosticó lupus eritematoso sistémico y se inició tratamiento con esteroides; los síntomas disminuyeron.

REVISION

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, o linfadenitis necrotizante histiocítica benigna, fue descrita por primera vez por Kikuchi, en 1972. ¹ En el mismo año y de forma independiente Fujimoto también describió esta misma enfermedad.

El cuadro clínico consiste en adenomegalias en una sola región ganglionar, generalmente cervical posterior.² Aunque en menor proporción puede ser en más de una región: axilar, epitrocLEAR, mediastinal, inguinal, celiacas y peripancreáticas.³

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto suele ser más común en mujeres. Existen diferentes series, que van de 1:4 a 1:1.6 la relación hombre: mujer.³ La mayoría de los pacientes son menores de 40 años.⁴

El tamaño ganglionar suele ser de 1 a 2 centímetros, aunque ocasionalmente suelen ser mayores, sin pasar de 7 cm.³ Las características suelen ser: lisos, no dolorosos y móviles.

Existen síntomas acompañantes, en todos los pacientes se encuentran adenomegalias, fiebre en 30 a 50% que, en ocasiones, se clasifica como fiebre de origen desconocido. En general, la fiebre es de bajo grado, sin pasar de una semana en la mayoría de los casos, aunque excepcionalmente puede perdurar hasta un mes.⁵ Fatiga en 7%, artralgias también en 7%.⁶ Rash en 10%, artritis en 5%, hepatoesplenomegalia en 3%, leucopenia en 43%, velocidad de sedimentación elevada en 40% de los casos, anemia en 23%. Además de los síntomas sistémicos, como: malestar general, diaforesis, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. Las características del rash suelen ser parecidas a las de la rubéola.⁷ También puede manifestarse: eritema malar, semejante a las alas de mariposa, como se observan en el lupus eritematoso sistémico.

Los estudios serológicos, como anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, son negativos, aunque se ha descrito el síndrome de Kikuchi-Fujimoto como predecesor de lupus eritematoso sistémico,⁸ como se observó en esta paciente.

Se han implicado distintas causas, entre éstas: VEB,⁹ herpes virus humano 6 y 8,¹⁰ VIH y parvovirus B19.¹¹

El diagnóstico se realiza con el hallazgo histológico de áreas paracorticales irregulares de necrosis coagulativa, con abundante cariorrexis, numerosos histiocitos, con CD68 positivo.

No existe un tratamiento específico, pero tiene una evolución favorable con resolución del cuadro, como máximo, en cuatro meses. El tratamiento con analgésicos antiinflamatorios no esteroides es útil, al igual que los esteroides en pacientes con síntomas persistentes.

A pesar de ser de alivio espontáneo, se han reportado casos de cuadros repetitivos.¹³

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se logró gracias a la realización de la biopsia de ganglio. Se ha observado la relación con lupus eritematoso sistémico, ya sea de forma simultánea o precediendo de linfadenitis necrotizante histiocítica benigna o lupus. Se desconoce la incidencia en nuestro país, por el desconocimiento de esta enfermedad y la poca realización de biopsias de ganglio linfático.

REFERENCIAS

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-380.
2. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329-345.
3. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19(7):798-809.
4. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18(3):219-231.
5. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329-345.
6. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2006, Mar 15.
7. Kikuchi M, Takeshita M, Okamura S, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Path Clin Med* 1983;1:1541.
8. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329-345.
9. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2 Pt 2):342-346.
10. Huh J, Kang GH, Gong G, Kim SS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998;29(10):1091-1096.
11. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, et al. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997;96(4):868-871.
12. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114(9):709-711.
13. Smith, KG, Becker, GJ, Busmanis, I. Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340:124.

Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía

María Guadalupe Castro Martínez, Antonio Molina Corona, José Manuel Martínez Martínez, Víctor Efrén Gallardo Cabrera, María Gabriela Liceaga Craviotto*

RESUMEN

La lesión hepática por hepatotoxicidad secundaria a fármacos es frecuente. Su incidencia es de entre 1 caso por cada 10,000 a 100,000 recetas, lo que representa 0.1-3% de las admisiones hospitalarias; sin embargo, en nuestro medio aún se trata de un padecimiento subdiagnosticado. Puesto que la mayor parte de los fármacos se metaboliza en el hígado, la inducción de una lesión hepática es una complicación potencial cuando se tratan pacientes con "cualquier medicamento". El diagnóstico de este padecimiento requiere un alto índice de sospecha clínica. Puesto que su identificación es difícil debería sospecharse en cualquier paciente con disfunción hepática y antecedente de ingestión de medicamentos. Se reporta el caso clínico de un paciente que resultó con hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y se revisa la bibliografía relacionada con este hecho.

Palabras clave: hepatotoxicidad secundaria, lesión hepática, amoxicilina-clavulanato, caso clínico.

SUMMARY

The liver injury secondary to drug hepatotoxicity is rare. Its incidence is 1 case per 10,000 to 100,000 recipes, which represents 0.1 to 3% of hospital admissions, but still in our midst is a underdiagnosed condition. Since most drugs are metabolized in the liver, inducing liver damage is a potential complication when treating patients with «any drug.» The diagnosis of this condition requires a high index of clinical suspicion. Since its identification is difficult should be suspected in any patient with liver dysfunction and a history of drug ingestion. A case of a patient who was with amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity and review the literature on this.

Key words: hepatotoxicity secondary liver injury, amoxicillin-clavulanate, clinical case.

Se reporta el caso clínico de un paciente masculino de 27 años de edad, con los siguientes antecedentes: carga genética positiva para diabetes mellitus tipo 2 por línea materna, dermatitis atópica en la infancia, rinitis alérgica hasta la actualidad, tabaquismo ocasional de 1-2 cigarrillos, ingestión de 3-5 bebidas alcohólicas cada dos meses, sin llegar a la embriaguez, inicio de la vida sexual activa a los 16 años, ocho parejas heterosexuales con utilización de preservativo.

Su padecimiento se inició con un cuadro de infección de vías respiratorias altas caracterizado por: astenia, hipodinamia, rinorrea hialina, odinofagia a sólidos y descarga retrorrenal con hipertermia no cuantificada. El médico que lo valoró le prescribió tratamiento con 500 mg de amoxicilina con 125 mg de clavulanato, una tableta cada 12 horas durante 15 días. Antes de ese lapso los síntomas remitieron. A los 30 días tuvo dolor lumbar, al inicio con intensidad por escala análoga del dolor 4/10, que evolucionó a 8/10 y se acompañó de fiebre no cuantificada, náusea sin llegar a vómito y cefalea de moderada intensidad. Su médico familiar le diagnosticó: infección de vías urinarias y para ello le indicó tratamiento con 500 mg de ciprofloxacina por vía oral cada 12 horas durante cinco días. La evolución fue tórpida porque los síntomas no disminuyeron; por el contrario, alrededor de los 45 días se agregaron: astenia, hipodinamia, hiporexia e ictericia escleral y tegumentaria, acompañados de coluria, acolia, evacuaciones diarreicas intermitentes, prurito intenso y pérdida ponderal de aproximadamente 8 kg.

* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional 1, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Ma Guadalupe Castro Martínez.
Recibido: junio 2011. Aceptado: julio 2011.

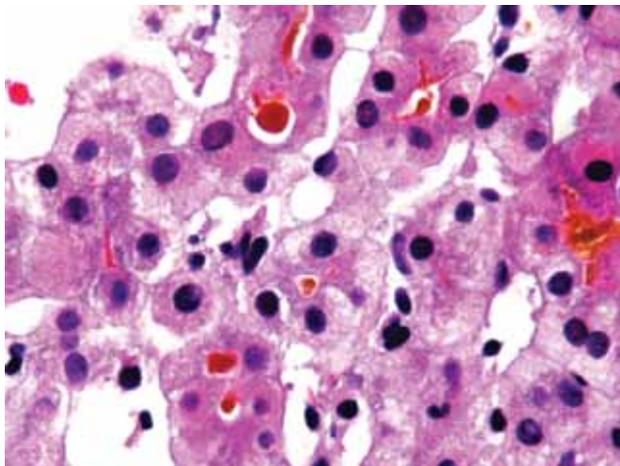
Este artículo debe citarse como: Castro-Martínez MG, Molina-Corona A, Martínez-Martínez JM, Gallardo-Cabrera VE, Liceaga-Craviotto MG. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la literatura. Med Int Mex 2011;27(4):406-410.

En la evaluación inicial se corroboró la ictericia 3+ pero no se encontraron adeno ni visceromegalias y la exploración abdominal se reportó sin alteraciones.

Por todo lo anterior se inició un protocolo de estudio. La primera sospecha diagnóstica fue de: cuadro de hepatitis viral aguda. Debido a eso se le solicitaron controles séricos de enzimas hepáticas (AST 1330 UI/L, ALT 1897 UI/L, DHL 391 UI/L, FA 148 UI/L), bilirrubinas (BT 22.18 mg/dL, BD 12.34 mg/dL), pruebas de síntesis hepática (Col 182 mg/dL, Alb 2.7 g/dL, TP 14.9/12 seg, TTPa 33.3/29 seg INR 1.35), panel viral para VIH, citomegalovirus, VHB, VHC y VHA, que resultó negativo.

Durante la continuación del protocolo de estudio se solicitó un ultrasonido hepático y de las vías biliares, que reportó dilatación de la vía biliar intrahepática, sin imágenes ecogénicas; por eso se descartó enfermedad litiasica. La TAC de abdomen sólo reportó aumento de las dimensiones hepáticas, sin lesiones aparentes.

Ante la falta de un diagnóstico nosológico se buscaron otras posibles causas mediante el establecimiento de diagnósticos diferenciales. Para esto se solicitaron: un perfil inmunológico (inmunoglobulinas, complemento, anticuerpos anti ADN, anticuerpos antinucleares, p-ANCA, c-ANCA y anticuerpos antimitocondriales) que resultó negativo y un perfil de hierro con ferritina, para descartar hemocromatosis. Para concluir el protocolo de estudio se solicitó la toma de una biopsia hepática, guiada por ultrasonido doppler; se encontraron zonas de colestasis intrahepática, daño hepatocelular con infiltración linfocitaria y zonas con cambios regenerativos (Figura 1).



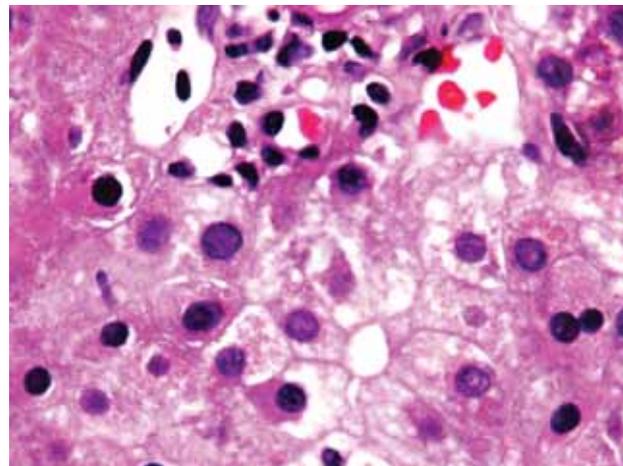
a. Colestasis intrahepática. Hematoxilina eosina

Durante el protocolo de estudio se midieron las concentraciones séricas seriadas de enzimas hepáticas y se realizaron pruebas de síntesis hepática, que evolucionaron a la normalización (Cuadro 1). Los síntomas remitieron espontáneamente, sin tratamiento médico. Ante los hallazgos clínicos, histopatológicos, los antecedentes, y haber descartado causas: virales, autoinmunes, enfermedades por depósito se diagnosticó, por exclusión, hepatotoxicidad secundaria a fármacos, en particular relacionada con la administración de amoxicilina-clavulanato.

REVISIÓN DEL TEMA

Estadística

La lesión hepática por hepatotoxicidad secundaria a fármacos es frecuente. Su incidencia es de entre 1/10,000 a 1/100,000 recetas,¹ lo que representa 0.1-3% de las admisiones hospitalarias; sin embargo, en los países industrializados aún se trata de un padecimiento subdiagnosticado.² Puesto que la mayor parte de los fármacos se metaboliza en el hígado, la inducción de una lesión hepática es una complicación potencial cuando se tratan pacientes con “cualquier medicamento”.³ Este problema representa la principal causa de retiro del mercado de fármacos por las autoridades de salud. En 50% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se ha encontrado algún vínculo con la ingestión de fármacos.⁴ El 12% de los casos de hepatotoxicidad se requiere tratamiento en una instalación hospitalaria. Entre ellos se registra una morta-



b. Daño hepatocelular con infiltración linfocitaria. Hematoxilina eosina

Figura 1. Biopsia hepática

Cuadro1. Pruebas de funcionamiento hepático

LAB	9-12-8	26-1-9	18-2-9	25-2-9	4-3-9	31-3-9
TGO UI/L	1330	125	84	246	164	29
TGP UI/L	1897	153	74	119	182	37
DHL UI/L	391	120	131	147	142	123
GGT UI/L	73	23	35	39	54	35
FA UI/L	148	108	144	119	135	100
BT mg/dL	22.18	49.47	30.12	15.68	9.58	3.09
BD mg/dL	12.34	26.5	15.1	8.02	4.50	1.0
BI mg/dL	9.84	22.97	15.02	7.66	5.08	2.09
COL mg/dL		182	198	302	320	253
ALB g/dL		2.7	2.6	3.27	3.6	4.5
PROT g/dL			6.9			7.8

alidad asociada de 6%.⁶ En Estados Unidos es la principal causa de insuficiencia hepática aguda que requiere atención en una unidad de trasplante hepático.⁵

La hepatotoxicidad relacionada con la administración de amoxicilina sola tiene una incidencia de 0.3/10,000 recetas; sin embargo, al combinarla con clavulanato aumenta a 1.7/10,000 recetas,⁶ por lo que se ha establecido que la toxicidad la confiere el clavulanato. Si a los pacientes con antecedentes de algún cuadro de toxicidad debida a esta combinación de antibióticos, se les vuelve a administrar amoxicilina sola no experimentan una nueva reacción; sin embargo, si se administra junto con clavulanato, sí sobreviene un nuevo evento de hepatotoxicidad, generalmente con mayor intensidad al previo.^{7,8,9} La incidencia es mayor en hombres, con una relación 3:1.¹⁰ La mayoría de los casos se han reportado en población de 60 años de edad o más.¹¹

Fisiopatología

Existen dos tipos de reacciones relacionadas con toxicidad hepática originada por medicamentos: la debida a dosis de los fármacos, que representa sólo un pequeño porcentaje y la de tipo idiosincrático, que es la que sucede a dosis terapéuticas.¹²

Existen seis mecanismos principales causantes de lesión hepatocelular:

La alteración de la homeostasis del calcio intracelular conduce al desarreglo de las fibrillas de actina existentes en la superficie del hepatocito, que resulta en formación

de bulas en la membrana celular, con posterior rotura y lisis celular.

La “interrupción” de los filamentos puede ocurrir cerca de los canalículos, con la rotura de éstos. Esto hace que se reduzca la excreción biliar. También se asocia con la interrupción del transporte de bilis por las bombas proteicas.

Varias reacciones hepatocelulares implican al sistema del citocromo P-450 al generar reacciones de alta energía que producen enlaces covalentes entre fármaco-enzima, creando complejos proteicos no funcionales denominados aductos.

Los aductos migran hacia la superficie de la célula y son inmunogénicos y blanco de las células T citolíticas y de las citocinas.

La activación del receptor del FNT- alfa, por fármacos, a su vez inicia la vía de las caspasas e induce apoptosis.

Algunos fármacos inhiben la función mitocondrial por efecto en la beta-oxidación de las grasas y en la cadena de enzimas respiratorias para degradación de la glucosa, lo que genera acumulación de lactato y formas reactivas de oxígeno.¹²

En el caso de la toxicidad secundaria a amoxicilina-clavulanato, el mecanismo más identificado es el desarreglo de las fibrillas de actina; sin embargo, la formación de complejos proteicos inactivos y la inducción de inmunidad, también se ha identificado en algunos casos.¹³

Diagnóstico

El diagnóstico de este padecimiento requiere un alto índice de sospecha clínica. Puesto que su identificación es difícil

debería sospecharse en cualquier paciente con disfunción hepática y antecedente de ingestión de medicamentos.¹² Es decisivo realizar un buen interrogatorio en el que se indague acerca de la ingestión de medicamentos de prescripción, drogas ilícitas, autoprescripción, medicamentos naturistas o alternativos.

Luego de la primera dosis del medicamento existe un periodo de latencia que varía entre 5 y 90 días. El cuadro clínico suele incluir: astenia, hipodinamia, anorexia, náusea, fiebre, ictericia y prurito que, a su vez, pueden asociarse con dolor abdominal, pérdida de peso y mialgias.^{4,10,12,13} La ictericia se inicia, en la mayoría de los casos, de cinco días a dos meses posteriores a la exposición al medicamento.¹⁴ Esos síntomas suelen desaparecer en 1 a 8 semanas. Del 30 al 60% de los pacientes tiene fiebre¹³ y prurito intenso 23% de los casos.²

Cuando el cuadro clínico ya se ha iniciado deben solicitarse: cuantificación de las concentraciones séricas de aminotrasferasas y pruebas de síntesis hepática. Con base en los resultados de esas primeras pruebas de laboratorio debe establecerse el patrón de manifestación: colestásico, daño hepatocelular a mixto y descartar todas las posibles causas vinculadas con estos.⁴

El diagnóstico de esta enfermedad es por exclusión; por eso deben descartarse: hepatitis virales, enfermedad secundaria a la ingestión crónica de alcohol, enfermedades: autoinmunes, de la vía biliar, metabólicas o por depósito, genéticas y alteraciones hemodinámicas.¹⁵ Por todo esto es necesario realizar estudios virales para: virus hepatitis A, B y C, citomegalovirus y virus de Epstein Baar, que serían las causas más comunes. Además, solicitar un estudio de imagenología para valorar el hígado y la vía biliar, como: ultrasonido, TAC, resonancia magnética y CPRE. Para descartar una causa autoinmune se solicitan ANA, anticuerpos anti-músculo liso y globulinas. Además, concentraciones séricas de: ferritina, hierro sérico y capacidad fijadora de hierro para descartar hemocromatosis, ceruloplasmina para descartar enfermedad de Wilson y alfa-1- antitripsina para descartar su deficiencia.^{12,16,17}

Existen puntos clave para sospechar el diagnóstico, como: inicio de los síntomas entre 5 y 90 días posteriores a la exposición al medicamento,¹² mejoría paulatina después de haber suspendido el fármaco, utilización concomitante de varios medicamentos, antecedentes de toxicidad relacionada con la ingestión previa del mismo medicamento; inicio de la ictericia entre 1 a 8 semanas posteriores a la

exposición, normalización de los valores de las enzimas hepáticas en 1 a 4 meses y ausencia de relación con otras causas.

El diagnóstico definitivo, luego de excluir las causas diferenciales, es mediante la realización de una biopsia hepática. Existen diferencias histopatológicas entre los distintos patrones de afectación hepática; el colestásico se caracteriza¹⁸ por abundantes pigmentos biliares en los conductos biliares intrahepáticos, con aumento de su diámetro. También puede existir extravasación de estos pigmentos fuera del sistema biliar.¹⁹⁻²¹ En el patrón de lesión hepatocelular se observa infiltración linfocítica y células de aspecto apoptótico, necróticas. También existe un patrón mixto en el que se observan cambios relacionados con ambos. En la hepatotoxicidad secundaria a amoxicilina-clavulanato predomina el patrón colestásico y, en menor porcentaje, el mixto.^{19,20}

Tratamiento

El tratamiento radica, principalmente, en la suspensión del fármaco además del tratamiento sintomático.^{1,4,6,12,13} En casos de reacción alérgica pueden administrarse corticosteroides. El ácido ursodesoxicólico se indica ante casos de patrones colestásicos; sin embargo, no existe evidencia que apoye su eficacia.²² En caso de alguna complicación, como una coagulopatía con INR \geq igual a 1.5 o datos de encefalopatía el paciente debe referirse a un centro de trasplante hepático.¹²

Evolución

En la mayoría de los casos, la hepatotoxicidad se alivia espontáneamente al suspender el fármaco que la provocó, con disminución de la ictericia en las siguientes 1 a 8 semanas; sin embargo, las concentraciones de enzimas hepáticas regresan a valores normales en un periodo de 1 a 4 meses.²⁰ Existe un pequeño grupo de pacientes que evoluciona como si tuvieran colangitis destructiva, con disminución del número de ductos biliares interlobulares que producen la colestasis crónica.²

REFERENCIAS

1. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.

2. Hartleb M, Biernat L, Kochel A. Drug-induced liver damage a three-year study of patients from one gastroenterological department. *Med Sci Monit* 2002;8:CR292-296.
3. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14:611-650.
4. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
5. Lee WM. Drug-induced acute liver failure in the United State 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study Group. FDA-PhRMA-AASLD Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005. www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/William_Lee.ppt
6. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects: review of the literature. *Eur J Med Res* 2001;6:139-149.
7. Iravani A, Richard GA. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefaclor in the treatment of urinary tract infections and their effects on the urogenital and rectal flora. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986;29: 107-11.
8. Ryley NG, Fleming KA, Chapman RW. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxycillin/clavulanic acid (Augmentin). *J Hepatol* 1995;23:278-282.
9. Larrey D, Vial T, Micaleff A, et al. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-371.
10. Garcia LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996;156:1327-1332.
11. Fontana RS, Greenson JB, Lee W. Acute Liver Failure Due To Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanate. *Digestive Diseases & Sciences* 2005; 50(10):1785-1790.
12. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
13. Murray KF, Hadzic N, Wirth Z, et al. Drug-related Hepatotoxicity and Acute Liver Failure. *JPGN* 2008;47:395-405.
14. Chawla A, Kahn E, Yunis EJ, et al. Rapidly progressive cholestasis: an unusual reaction to amoxicillin-clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr* 2000;136:121-123.
15. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
16. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:992-998.
17. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308-310.
18. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-130.
19. Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, et al. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995;22:71-77.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850-856.
21. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:216-231.
22. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-531.

En pro de una narrativa médica y de la lectura de narraciones médicas

Herlinda Dabbah

La lectura y la escritura son dos actividades inseparables y esenciales en la actividad del médico. Estos dos actos, lectura y escritura, son oficios que el médico ejerce cotidianamente. Por una parte, los doctores escriben a diario historias clínicas y, por otra, leen profusamente para estudiar y entender las enfermedades de sus pacientes. Mallarmé señalaba que para él, la escritura estaba comprendida en la lectura, ya que toda lectura es también una escritura.¹ Cuando leemos, necesariamente reescribimos en nuestra mente y, cuando escribimos, extraemos de nuestra mente lo que hemos leído mediata o inmediatamente, o lo que hemos “leído” simultáneamente en esos dos momentos.

Se ha afirmado que “los buenos lectores hacen buenos médicos “Good readers make good doctors”.² Miguel de Cervantes señaló en su Quijote que: “El que lee mucho y anda mucho, va mucho y sabe mucho”.³ El médico que lee, además de literatura médica, textos literarios, se acerca a un universo espiritual y humano que le provee de extraordinarias herramientas en su vida diaria y profesional. Se podría agregar, además, que el médico que escribe relatos sobre su experiencia médica, también puede serle útil, no sólo como catártica sino como un punto de reflexión en su práctica profesional. En el caso de la lectura de narrativa médica, permite a los clínicos acercarse a experiencias de vida médica y en estos textos pueden hallar, además, un acercamiento a situaciones similares a las suyas, descubrir en estos textos aspectos que nunca había considerado de sí mismo o de su actuación o que lo lleven a meditar sobre su propia práctica profesional.

La lectura de narrativa médica en el ámbito de los hospitales, por ejemplo, entre doctores, enfermeras, personal administrativo, personal de la cafetería, de intendencia,

etc., podría lograr que se propiciara un acercamiento más humano con el paciente, también generaría el flujo de ideas nuevas que promoverían el cuidado de la salud desde distintas perspectivas y puntos de vista y que permitirían al médico y al personal hospitalario desempeñarse y trabajar mejor.

Escribir narrativa médica y leer textos de narrativa médica sobre salud-enfermedad, el alumbramiento, el servicio social, el deterioro en el envejecimiento, la relación médico-paciente, los servicios de salud, sobre la agonía, sobre la muerte, etc., discutirlos, comentarlos, reflexionarlos, abre numerosas posibilidades que podrían llevar a consideraciones y cuestionamientos que, tal vez, den al médico o al personal médico, otras perspectivas sobre la vida, sobre la enfermedad y sobre la muerte.

La narrativa médica y la lectura de textos de narrativa médica podrían hacer que los clínicos cambiaran diagnósticos cuando el caso lo ameritara o que comprendieran cómo su experiencia o sus prejuicios pueden afectar en el buen y en el mal sentido sus habilidades para la atención de sus pacientes. Aun pequeños detalles expresados en estos textos podrían llevarlos a modificar su práctica o a comprometerlos no sólo con el cuidado de sus enfermos sino a sentir compasión y a ser más empáticos con sus pacientes.

Escribir y leer textos de narrativa médica puede hacer que los profesionales de la salud interactúen de alguna manera desde el acelerado ritmo de su trabajo, y que puedan cavilar acerca del extraordinario cometido de la medicina y de su labor personal.

Con la coyuntura de estas actividades lectura-escritura; escritura-lectura y, por supuesto, el acercamiento a textos literarios escritos por reconocidos autores médicos, los clínicos tienen la posibilidad de examinar sus tareas profesionales desde la lente de la literatura y de compartir observaciones con sus colegas, entender mejor su trabajo y mejorar sus relaciones no sólo con los pacientes sino entre ellos mismos.

Dra. en Letras. Profesora de la Facultad de Filosofía y Letras UNAM

www.nietoeditores.com.mx

La proximidad del médico a las ciencias del espíritu logra un mejor entendimiento del ser humano. También se dice que una forma de probar la vitalidad de una disciplina es ver en qué medida se ensancha en sus relaciones con el hombre. Si se piensa en Literatura y Medicina, se puede afirmar que ambas se expanden y se prolongan en sus relaciones con el hombre.

Reelaborando las ideas expresadas antes, quien más lee, más sabe y mejor puede llegar a ser. En la actividad del médico, la literatura puede jugar en ese sentido un papel fundamental. Literatura y medicina aumentan la conciencia de los valores y de las perspectivas que se llevan a la práctica. También quienes se involucran en estas tareas se vuelven más leales a un reconocimiento de diferencias entre sus puntos de vista y entre los de sus pacientes y pares.

Literatura y Medicina (así, unidas) hace por nosotros lo que las humanidades hacen para los otros: “crear

una vida más rica, más fértil”. Las humanidades abren oportunidades y orientan a la gente para que logre mejores derroteros. Las humanidades preparan a la gente para ser líderes, para ver contextos más amplios y las consecuencias de las cosas, para hacer distinciones sutiles y para crear nuevas experiencias, para enfrentarse con lo ambiguo, lo nuevo y lo complejo.

REFERENCIAS

1. Stéphane Mallarmé, «**Crise de vers**» en: MALLARME, Stéphane: *Poésies*, Bookking International, Classiques Français, Paris, 1993; pag.194. Stéphane Mallarmé, «**Crise de vers**» en: MALLARME, Stéphane: *Poésies*, Bookking International, Classiques Français, Paris, 1993; pag.194.
2. Amy Levin and Phoebe Stein Davis. “Good Readers Make Good Doctors”: Community Readings and the Health of the Community. *PMLA.*, Vol. 125, No. 2, 426.
3. Miguel de Cervantes Saavedra. El ingenioso Quijote de la Mancha.



Manuel Ramiro Hernández

Oliver Sacks

Migraña

Segunda edición, corregida y aumentada

Editado por Anagrama

Madrid, 2010

Se trata de un libro publicado (en español) en una muy famosa editorial que le ha publicado a Sacks casi toda su obra, Anagrama, En inglés está publicada por University of California Press. Lo que resulta muy acertado porque permite una difusión amplia entre sectores no médicos de la obra de éste muy destacado neurólogo, británico, afincado en los Estados Unidos desde hace muchos años. En migraña logra varias cosas destacadas. Hace una descripción de las características clínicas basándose en los muchos casos tratados por él en su larga carrera como médico, utiliza además muchos casos descritos por otros autores. Consigue de manera extraordinaria precisar las características de la migraña común, los equivalentes de migraña y la migraña clásica, se trata realmente de un ensayo acerca de las manifestaciones clínicas de la migraña. Entre otras cosas destaca, la poca importancia que los médicos le damos a esta enfermedad, lo mucho

que afecta o puede afectar a los pacientes, la importancia que tiene para los sistemas de salud. Su cronicidad y la aparente falta de consecuencias una vez que la crisis ha cedido explican de alguna manera estas actitudes. Sin embargo, destaca cómo los pacientes tienen una muy compleja convivencia con el padecimiento. Debido a lo diverso e intrincado de los síntomas, la migraña puede ser menospreciada y confundida. Sacks consigue precisar de manera magistral la importancia y la trascendencia de las manifestaciones. A lo largo de la obra diserta sobre cómo la migraña siendo un hecho físico tiene manifestaciones emocionales y simbólicas, pero también es el prototipo de una reacción psicofisiológica. En alguna parte destaca cómo la migraña es un ejemplo de la interacción de la neurología y la psiquiatría. Quizá la obra carece de una actualización terapéutica precisa, por lo demás es un compendio extraordinario de este padecimiento, tan frecuente, que impacta tanto a los pacientes y que ocupa tan poco espacio en el interés de los médicos. Me parece que publicar la obra en una editorial como Anagrama permite que los pacientes conozcan la enfermedad, se identifiquen con ella y puedan llegar a sentir que la gente se ocupa de sus molestias y que estas son reales y trascendentes.



Manuel Ramiro Hernández

Jorge Volpi

Leer la mente. El cerebro y el arte de la ficción

Editado por Alfaguara

México, 2011

Se trata de un libro maravilloso que diserta sobre la relación de la literatura y las funciones cerebrales superiores del hombre. Empieza por contravenir el concepto de que la literatura es sólo un modo de distracción. Después de leerlo cualquiera puede quedar convencido acerca de que la literatura, especialmente la ficción, es una de las características que hacen que el hombre tenga funciones superiores; o, bien, que las funciones cerebrales superiores hacen que exista la ficción. Pero, además, consigue, después de un análisis detenido y profundo, demostrar que la ficción puede conseguir que las condiciones humanas mejoren, al desarrollarse

diversas características, como la empatía, la caridad, la solidaridad, la interacción social, entre otras, lo que ya puede hacernos mejores. Analiza cómo escribir, especialmente ficción, es un ejercicio extremo que requiere del deseo de transmitir a otras conciencias las emociones propias; pero leer ficción, es un desafío creativo al sucumbir a otras vidas y otras emociones. No lo dice Volpi pero un libro, de ficción, es la mitad del autor y la mitad del lector. *Leer la mente* es un libro divertido, a pesar de que hace profundas reflexiones sobre ciencias cognitivas, fenómenos de la neurotransmisión y la neurofisiología, porque consigue bromear con el lector (a veces lo hace con las lectoras) y consigo mismo. Sus reflexiones sobre los fenómenos científicos permiten hacer notar cómo la ficción, no solo cuando se escribe sino, inclusive, cuando se lee, requiere de funciones muy complejas, pero que también puede desarrollar otras superiores.



México, D.F Mayo del 2011

Dr. Manuel Ramiro Hernández
Editor de la revista Medicina Interna de México
Presente

En relación al artículo: Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica, publicado en la revista Medicina Interna de México me permito relatar mi participación en dicho escrito:

Hace algunos meses el Dr. Gervith Reyes Soto solicitó mi opinión acerca de un artículo con intención de publicarlo. Recibí el texto sin nombres de autores y accedí a la revisión del mismo escribiendo correcciones de formato que consideré convenientes, posteriormente lo regresé, igualmente sin nombres de autores.

El Dr. Reyes preguntó si me parecía tema de interés para el internista y sobre la posibilidad de enviarle a nuestra revista. Sinceramente consideré (y lo sigo pensando), se trata de un diagnóstico diferencial interesante en casos de pacientes alcohólicos con deterioro neurológico, por lo que accedí enviarlo a nuestra revista y erróneamente acepté la invitación de ser incluido dada la revisión editorial que hice del texto y los planes futuros de trabajos académicos comunes.

La consideración de que se trata de un tema interesante para el médico internista seguramente que también fue compartida por el equipo de revisores de la revista de Medicina Interna de México quienes posterior a su minuciosa evaluación lo aceptaron para publicarse.

Lamento enterarme de la controversia en la autoría de los casos presentados, lo cual, por supuesto yo desconocía ya que siempre actué de buena fe y confiando completamente en la sinceridad ajena.

No me corresponde juzgar ni sentenciar (menos aún en forma pública) el comportamiento del resto de los involucrados. Cada uno ha realizado, sin duda, un examen de conciencia y tendrá sus conclusiones.

No necesito plagiar nada. Soy un hombre honesto entregado a mi familia y a mi profesión. He trabajado orgullosa e intensamente durante años dentro y fuera del Colegio de Medicina Interna, dentro y fuera del Consejo Mexicano de Medicina Interna, a favor de la medicina interna de nuestro país a través de ofrecer conferencias, organización de cursos nacionales e internacionales, congresos, simposio y por supuesto editando y escribiendo en libros de medicina interna y terapia intensiva, así como en revistas nacionales y extranjeras de medicina interna o relacionadas con nuestra especialidad (terapia intensiva, urgencias).

Siendo los involucrados neurocirujanos y neuropatólogos, es evidente que a nadie perjudica más que a mi persona la decisión del comité editorial de no aceptar más mis artículos para publicarse en nuestra revista, por lo que solicito con humildad y respeto sea publicada la presente y se reconsidere dicha determinación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Alfredo Cabrera Rayo
Médico internista

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

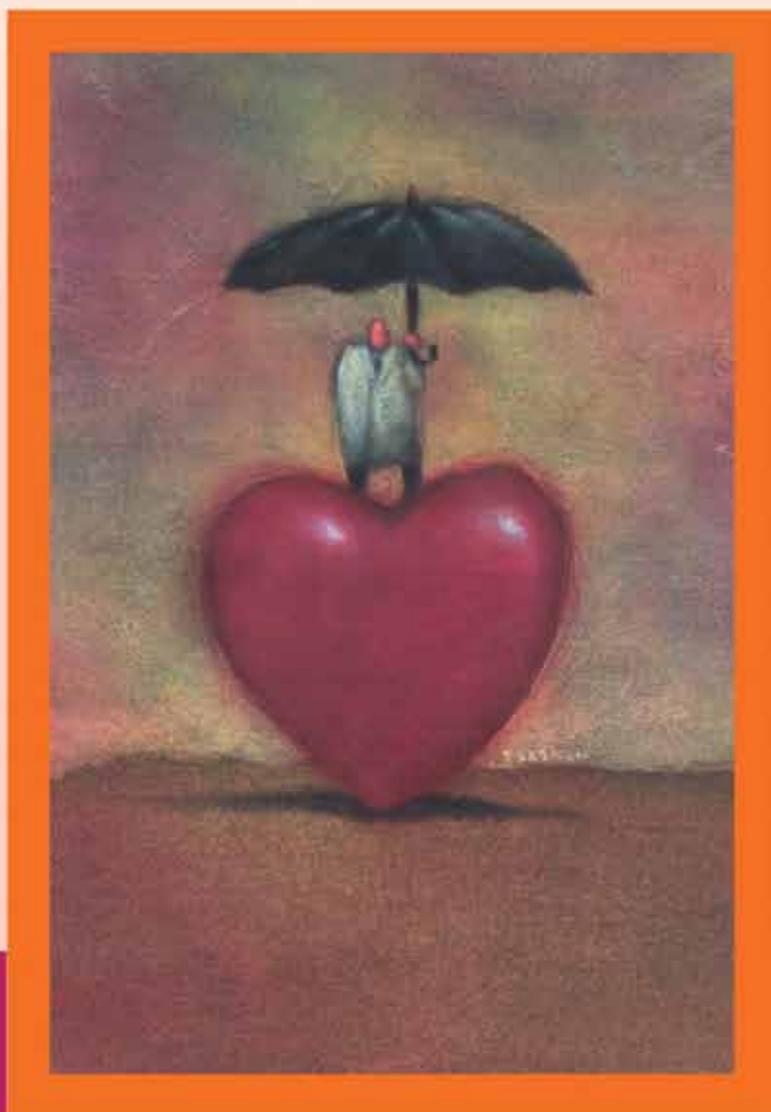
1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
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 uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números 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 adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, 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) **Introducción.** Expresar brevemente el propósito del artículo. Resume 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 resume las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

Evipress®

Protección cardiovascular continua



Adicionalmente a su efecto hipotensor, Evipress brinda protección a órganos blanco a través de:

- Propiedades antiaterogénicas
- Efecto nefroprotector

Ranisen®



Ranisen. Ranitidina. Comprimidos jarabe solución oral e inyectable. Antagonista H2 de acción selectiva. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada comprimido contiene: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 150 y 300 mg de Ranitidina. Excipiente cbp 1 comprimido. Cada 100 ml de jarabe contienen: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 1.5 g de Ranitidina. Vehículo cbp 100 ml. Solución oral. Cada 100 ml contienen: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 4.0 g de Ranitidina. Vehículo cbp 100 ml. Solución inyectable: Cada ampolleta contiene: Clorhidrato de Ranitidina equivalente a 50 mg de Ranitidina. Vehículo cbp 2 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Ranisen está indicado en el tratamiento de úlcera péptica, gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, Síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del Síndrome por aspiración (Síndrome de Mendelson), gastritis erosiva causada por medicamentos que lesionan la mucosa gastroduodenal, profilaxis y tratamiento de la úlcera gastrointestinal por estrés o por AINES, úlcera duodenal asociada con infección por H. Pylori asociada con antibióticos y en aquellos estados en donde se requiera un control efectivo de la secreción ácida. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la sal. **PRECAUCIONES GENERALES:** En pacientes con insuficiencia renal severa se sugiere ajustar la dosis. La respuesta sintomática a la terapia de Ranisen no excluye la presencia de cáncer gástrico. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Ranisen sólo deberá usarse durante el embarazo si es estrictamente necesario. Se ha comprobado que la Ranitidina es excretada a través de la leche materna, por lo que su administración durante la lactancia queda a criterio del médico. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Cefalea, vértigo, rash cutáneo y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo e hipotensión), además de fiebre y shock anafiláctico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Ranisen no interacciona con el sistema oxidativo hepático citocromo P-450, por lo que no interfiere con los fármacos que son metabolizados a través de esta vía. Dosis altas de Sucralfato coadministrado con Ranitidina pueden reducir la absorción de ésta, por lo que se sugiere administrar ambas con un intervalo de 2 horas. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Tras la administración de Ranisen no se ha observado potencial carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Comprimidos y jarabe. - En pacientes con úlcera duodenal, gástrica o esofagitis por reflujo, dispepsia episódica crónica, la dosis recomendada es de 300 mg al acostarse o bien 150 mg dos veces al día, durante 4 a 8 semanas, en úlcera péptica asociada con AINES se debe prolongar hasta 12 semanas; úlcera duodenal por H. Pylori se recomienda Ranisen 300 mg por la noche o 150 mg cada 12 horas más 750 mg de amoxicilina y 500 mg de metronidazol cada 8 horas durante dos semanas. En esofagitis de moderada a severa la dosis puede aumentarse a 150 mg cada 6 horas durante 12 semanas. La dosis de mantenimiento de 150 mg por la noche. En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir una administración más frecuente. En estos pacientes las máximas dosis que se han indicado oscilan entre 600-900 mg/día, reportándose buena tolerancia. En los pacientes con daño renal severo (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), se recomienda administrar 150 mg al día. Si las condiciones del paciente lo requieren, la frecuencia de la dosificación puede incrementarse a cada 12 hrs. Dosis en pediatría se recomienda, hasta un máximo de 300 mg al día de 6 a 8 mg/kg dos veces al día. Solución oral: En pacientes con reflujo gastroesofágico y como tratamiento y profilaxis en las lesiones gastroduodenales inducidas por medicamentos la dosis recomendada es de 3 mg/kg de peso cada 8 o 12 horas de acuerdo a la severidad del cuadro durante 4-8 semanas y un máximo de 12 semanas, en la prevención del Síndrome de Mendelson se recomienda 3 mg/kg de peso la noche anterior a la cirugía y 2 horas antes de la inducción anestésica. Solución inyectable Intramuscular: 50 mg cada 6 u 8 horas Para prevenir el Síndrome de Mendelson, si es cirugía electiva, 50 mg la noche previa y 50 mg junto con la premedicación anestésica. En cirugía de urgencia, 50 mg lo antes posible. El uso de Ranisen en estas condiciones no debe impedir la utilización de una correcta técnica anestésica durante la inducción. Intravenoso - Ranisen puede administrarse en forma intravenosa lenta (en 1-2 minutos), diluyendo los 50 mg en 20 ml de solución salina, glucosada o Hartman, pudiendo repetir la dosis cada 6 u 8 hrs. Infusión continua: - Se administra a razón de 25 mg/h por dos horas, cada 6 u 8 hrs o 0.125-0.350 mg/kg/h. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES O MANEJO (ANTIÓDOTOS):** Hasta el momento no hay información acerca de sobredosificación deliberada. Si esto llegase a suceder sólo debe darse tratamiento sintomático y de soporte, incluyendo lavado gástrico y la administración de carbón activado. **PRESENTACIONES:** Comprimidos: Caja con 10 y 30 comprimidos de 300 mg. Caja con 20, 60 y 100 comprimidos de 150 mg. Jarabe: Caja con frasco con 200 ml. Solución oral: Caja con frasco con 30 ml. Solución inyectable: Caja con 5 ampollas de 50 mg en 2 ml cada una. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Protéjase de la luz. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137.

Producto	No. Registro	Autorización IPP
Ranisen Comprimidos	26M83 SSA IV	DEAR-202770/RM2002
Ranisen Jarabe	426M93 SSA IV	DEAR-111614/RM 2002
Ranisen Solución oral	205M2002 SSA IV	DEAR103762/R2002
Ranisen Solución inyectable	24M83SSA SSA IV	DEAR-202785/RM 2002

No. de entrada: 083300203A4960

Evipress®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene: Clorhidrato de Lercanidipino 10 mg. Excipiente cbp 1 tableta.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, insuficiencia renal o hepática severa o durante el primer mes tras un infarto al miocardio.

PRECAUCIONES GENERALES:

Pacientes con distensión del ventrículo izquierdo, patología del seno cardíaco sin marcapaso y enfermedad isquémica coronaria. Es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo se recomienda precaución.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No se administre durante el embarazo ni la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Por su acción vasodilatadora los efectos más frecuentemente encontrados han sido rubor, edema periférico, palpitaciones, taquicardia, cefalea, mareos y astenia. También se ha reportado fatiga, dispepsia, náusea, vómito, epigastralgia, diarrea, poliuria, erupción cutánea, somnolencia y mialgia, algún caso raro de hipotensión e hiperplasia gingival.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Se recomienda precaución con medicamentos que se metabolizan en el citocromo p-450 3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina carbamacepina, terfenadina, astemizol, ciclosporina, betabloqueadores, etc.), ya que puede incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de Lercanidipino. Los pacientes tratados con digoxina deben ser observados para controlar los signos de toxicidad de la misma. La administración con anticonvulsivos puede reducir el efecto antihipertensivo de Lercanidipino. El alcohol y el jugo de toronja pueden potenciar el efecto hipotensor de Lercanidipino.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Hasta el momento no se han encontrado datos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad; sin embargo, a dosis altas (12 mg/kg/día) indujo en ratas pérdida pre y postimplantación, retraso en el desarrollo fetal y durante el parto produjo distocia.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada es de 1 tableta de 10 mg al día 15 minutos antes de las comidas, pudiendo incrementarse a 20 mg dependiendo de la respuesta individual. El aumento de la dosis debe ser gradual ya que para manifestarse el efecto antihipertensivo máximo deben transcurrir dos semanas. En ancianos no se requiere ajuste de la dosis. No hay experiencia en niños.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Hasta el momento no se ha presentado; sin embargo, se recomienda apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina IV para la bradicardia y vigilancia de 24 horas.

PRESENTACIONES:

Caja con 10 y 30 tabletas de 10 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

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

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

No. de Reg. 339M2005 SSA IV
No. de autorización IPPR: DEAR-05330060101259/R2005.
No. de entrada: 07330010480396

RAN-01A-09

EVR-01A-07

Cetus

Senosiain

ALTIA

Senosiain



Ranisen®

Calidad que perdura con el tiempo

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

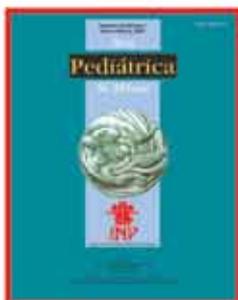
- El 75% de los pacientes con ERGE continúan experimentando acidez por la noche
- La capacidad antsecretora de **Ranisen** es mejor por la noche, ya que disminuye hasta el 90% de la secreción basal nocturna.



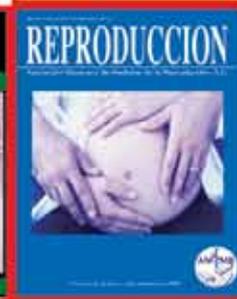
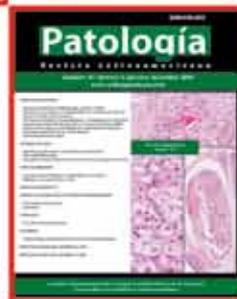
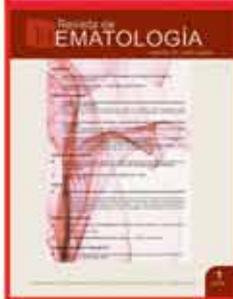
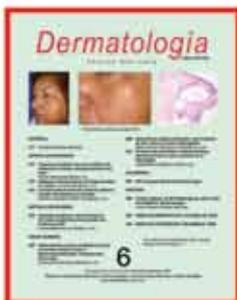
Cetus[®]

Senosiain[®]

Al servicio de la actualización médica



NIETO
EDITORES



Editorial

Evangelina Andraca Alcalá
eandraca@nietoeditores.com.mx

Atención a clientes

Alejandra Nieto Sánchez
anieto@nietoeditores.com.mx
Nextel: 1088-4060

Ventas

Georgina González Tovar
ggonzalez@nietoeditores.com.mx
Celular: 04455-1825-0224

José Martí No. 55, Col. Escandón, CP 11800, México, DF
Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947
www.nietoeditores.com.mx

NEXUS®



NEXUS. Cápsulas. Amlodipino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: besilato de amlodipino 5 mg. Excipientes cpo 1 cápsula.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: El besilato de Amlodipino está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión. Enfermos no controlados pueden beneficiarse al agregar amlodipino en su tratamiento, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores de adrenorreceptores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Amlodipino está indicado en el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina inestable de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasospástico, pero sin que este hecho se haya confirmado. Este producto puede ser usado solo, como monoterapia, o en combinación con otros drugs antianginosos en pacientes con angina refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuadas de betabloqueadores.

CONTRAINDICACIONES: Está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas.

PRECAUCIONES GENERALES: La vida media de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga por lo que se debe tener precaución sobre estos pacientes.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, más que retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con disminuciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Amlodipino es bien tolerado. Estudios clínicos controlados con placebo, que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, reportaron como efectos secundarios más comúnmente observados: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochornos, palpaciones y mareos. Otros efectos adversos incluyen: prurito, rash, diarrea, estenosis, calambres musculares, dispepsia, hipotensión gingival y rara vez estenosis multiforme. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes efectos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal: infarto del miocardio, arritmias (entre las que se incluyen la bradicardia ventricular y la fibrilación auricular) y dolor torácico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Algunos estudios en voluntarios sanos, han indicado que la administración simultánea de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de digoxina o su depuración renal, y que la coadministración de cimefidina no altera la farmacocinética de la amlodipino. Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano, indican que amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (rilovirina, tebinafina, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protombina. Un estudio con ciclosporina demostró que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de esta droga.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: A pesar de que su eliminación es renal, la farmacocinética no se modifica en estos pacientes, pudiéndose administrar a dosis normales. Amlodipino no es clasificable. Como sucede con otros calcioantagonistas, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en los individuos jóvenes y en los ancianos. En los pacientes anorgásmos, el ácido urico de Amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (AUC) y en la vida media de eliminación. Dichas diferencias no son lo suficientemente significativas como para modificar la dosis usualmente sugerida. Estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos, no mostraron evidencia teratogénica, mutagénica, carcinogénica, sobre fertilidad en animales.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis usual habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual. No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra concurrentemente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): La experiencia de sobredosis en humanos es limitada, el lavado gástrico podría ser valioso en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva, con consecuencias hipotensión sistémica prolongada. La reanimación clínicamente significativa otorga a una subdosis de atropina resaca un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

PRESENTACIÓN: Caja con 10 y 30 cápsulas de 5 mg.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: No se use en el embarazo o lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: Laboratorios Senosiate S.A. de C.V.,
Carretera a San Luis Rey No. 221, Colima, Gto. 38137.

Reg. No. 170M98 SSA IV. Autorización PPP: IEAR-0623002070112/19M2006
No. de empaque: 062300203A486T

REAU-01A-09



Dagla®

Itoprida

Motilidad segura

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA. 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: DAGLA®. **2. DENOMINACIÓN GÉNÉRICA:** itoprida. **3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** tabletas recubiertas. **Formule:** Cada tableta contiene: Cuadrilrato de itoprida: 50 mg; equivalente a 45.4 mg de itoprida; Excipiente c.b.p. 1 tableta. **4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** DAGLA® es una benzamida substituida (derivada del ácido benzoico) con propiedades procinéticas particulares ya que cuenta con un doble mecanismo de acción: actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos tipo D2 y tiene acción inhibitoria selectiva sobre la enzima acetilcolinesterasa. Por la sinergia de estas dos acciones, DAGLA® es útil para el tratamiento y alivio de los síntomas derivados de los trastornos directamente relacionados a la dismotilidad gastrointestinal y padecimientos asociados tales como la enfermedad ácido péptica. DAGLA® está indicado principalmente para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva y no erosiva, particularmente aquella asociada al reflujo duodeno-gastro-esofágico (bililar), en la dispepsia funcional de acuerdo a los criterios diagnósticos de Roma II, tipo dismotilidad y tipo inespecífico o de acuerdo a Roma II, síndrome de malestar post-prandial y síndrome de dolor epigástrico; así como en la gastroparesia idiopática y diabética. DAGLA® está indicado como terapia coadyuvante en algunos casos de síndrome de intestino irritable (SII), particularmente en la variante estreñimiento (Roma II y Roma III) y en algunos casos de pacientes con estreñimiento crónico idiopático. DAGLA® también es útil en el alivio de algunas síntomas gastrointestinales ocasionales tales como la distensión abdominal, anorexia, plenitud post-prandial, dolor o malestar abdominal por acidez y como coadyuvante en el control de la náusea y/o vómito. **5. CONTRAINDICACIONES:** DAGLA® está contraindicado en pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación intestinal, pacientes con hipoprotinemia y en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. No se use en menores de 12 años. **6. PRECAUCIONES GENERALES:** El uso de DAGLA en pacientes geriátricos requiere de estrecha valoración del riesgo costo/beneficio. Los pacientes geriátricos suelen presentar hipocloración fisiológica y podrían aparecer reacciones adversas, por lo cual deben ser observados cuidadosamente, para que en su caso se reduzca la dosis o se interrumpa la administración del medicamento. Es de esperarse que en este grupo de pacientes las condiciones fisiológicas se encuentren disminuidas de forma particular. Como con el uso de cualquier otro medicamento, DAGLA a pesar de no requerir específicamente el ajuste de la dosis en este grupo de pacientes, se recomienda su valoración de acuerdo al estado de salud. **7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** DAGLA® no deberá ser utilizado durante el embarazo ni la lactancia. **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** El tratamiento con DAGLA® ocasionalmente puede producir las siguientes reacciones secundarias y adversas: Clasificación de reacciones secundarias y adversas de acuerdo a su frecuencia según la O.M.S. *Muy común* > 1/10 (> 10%), *Común* > 1/100 (> 1% y < 10%), *Poco común* > 1/1,000 (> 0.1% y < 1%), *Raro* > 1/10,000 (> 0.01% y < 0.1%), *Muy raro* < 1/10,000 (< 0.01%). Alteraciones en el sistema cardío-hematopoyético. *Poco común:* Leucocitopenia. Alteraciones gastrointestinales. *Poco común:* Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos. Alteraciones en el sistema endocrino. *Poco común:* Elevación de prolactina, *Muy Raro:* Galactorrea, ginecomastia. La elevación de la prolactina sérica es dosis dependiente, habitualmente a las dosis terapéuticas de 50 mg L.L.d se presenta en 5.8% (vs placebo 5.1%) y a dosis de 100 mg L.L.d. 16.4% y de 200 mg L.L.d. 20.7%. Alteraciones hepatobiliares. *Raro:* Elevación de TGO, TGP, y-TGP, fosfatasa alcalina. Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo. *Raro:* Rash, ardor, prurito. Alteraciones del sistema nervioso. *Poco común:* Dolor de cabeza, alteraciones del sueño. Efectos generales y condiciones del sitio de administración. *Poco común:* Dolor de espalda y/o pecho. Alteraciones Píndricas. *Poco común:* Intubidad. **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se debe tener precaución al se administra DAGLA® conjuntamente con medicamentos anticolinérgicos, ya que podrían reducir su acción terapéutica. **10. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** El cuadrilrato de itoprida ha demostrado en múltiples estudios pre-clínicos y clínicos su extenso perfil de seguridad y hasta el momento, ningún estudio controlado ha detectado o reportado algún efecto potencial sobre la carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis o alguna alteración sobre la fertilidad en humanos o animales de laboratorio. **11. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Via de administración: Oral. Dosis: Pacientes adultos y mayores de 12 años: La dosis terapéutica diaria habitual de DAGLA® es de 50 mg tres veces al día (la dosis total diaria es de 150mg) que deben ser administradas de 20 a 30 minutos antes de la ingesta de los alimentos ya que la concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza aproximadamente a los 30 minutos de haber ingerido el medicamento. La dosis total diaria puede ajustarse según la edad del paciente y/o la intensidad de sus síntomas. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad heterogénea, con etiología multifactorial, dentro de estos factores destacan el incremento anormal de los episodios de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (RTIE), la hiperacidez gástrica, el rápido aumento del índice de masa corporal (IMC), los trastornos motores debidos a la ausencia de relajación fisiológica del fondo gástrico y/o al retardo del vaciamiento gástrico y finalmente a la presencia de reflujo duodeno-gastro-esofágico de contenido bililar. Marshall y Vaezi han demostrado que de manera anormal, el reflujo bililar duodeno-gastro-esofágico ocurre hasta en 50% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo, 79% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico variante erosiva y hasta en un 55% de los pacientes con lesiones por esófago de Barrett. Habitualmente el tratamiento farmacológico del paciente con enfermedad leve a moderada por reflujo gastro-esofágico en cualquiera de sus variantes (ERGE erosiva; grados A-B de la clasificación de Los Angeles o bien los casos de reflujo no erosivo ERNE), requiere generalmente una dosis de una (1) tableta de DAGLA® tres veces al día; de 20 a 30 minutos antes del desayuno, de la comida y de la cena, durante 4 a 8 semanas continuas de tratamiento para el adecuado control de los síntomas. Algunos casos severos o de difícil control (síntomas "refractorios" de reflujo no erosivo ERNE), pueden requerir la asociación con un medicamento inhibidor de la bomba de protones, terapia con algún fármaco neuromodulador visceral (AIC o ISRS) y/o un incremento de la dosis de DAGLA® a dos (2) tabletas de 50mg tres veces al día durante 8 a 12 semanas. A decisión del médico tratante, la administración diaria concomitante de un medicamento inhibidor de la bomba de protones (BPs) conjuntamente con DAGLA® puede perfectamente llevarse a cabo sin esperar ningún fenómeno de interacción medicamentosa ya que el cuadrilrato de itoprida es rápida y extensamente metabolizado por el sistema enzimático de la flavín-monooxigenasa 1 y 3 sin utilizar ni interferir de ninguna forma con el sistema enzimático del citocromo P450. Los pacientes con dispepsia funcional leve o moderada de acuerdo a los criterios diagnósticos de Roma II (tipo úlcera, tipo dismotilidad o tipo inespecífico) o de acuerdo a los criterios diagnósticos de Roma III (síndrome de malestar post-prandial o síndrome de dolor epigástrico), habitualmente presentan síntomas combinados a lo largo del curso de su enfermedad. Estos pacientes requieren de un manejo específico enfocado principalmente al control de los síntomas predominantes del momento. La administración diaria de una (1) tableta de DAGLA® 50mg tres veces al día durante 8 a 12 semanas, promueve y mejora el proceso de vaciamiento gastro-duodenal aliviando la mayoría de los síntomas, principalmente aquellas presentes o relacionados con la ingesta de alimentos (i.e. saciedad temprana, plenitud post-prandial, náusea, distensión, etc.). Los casos severos o refractorios al tratamiento de síntomas de dispepsia funcional o bien en todos aquellos padecidos cuyo inicio de los síntomas dispépticos se presenta después de los 50 años de edad, requieren siempre de un riguroso y cuidadoso protocolo de estudio gastroenterológico (i.e. panendoscopia, determinación de Helicobacter pylori, vaciamiento gástrico mediante cefalograma gástrico, pruebas con barostato gástrico, etc.) para poder establecer con toda precisión la magnitud del problema y sus posibilidades terapéuticas. El manejo de este grupo de pacientes representa un reto terapéutico y generalmente se requiere utilizar una terapia combinada (e.g. dieta fraccionada (4 a 6 veces al día) con restricción de la ingesta cualitativa de grasas, BPs + procinéticos, BPs + neuromoduladores, procinéticos + gastrorelajantes, etc.). En estos casos, la dosis diaria de una (1) tableta de DAGLA® 50mg tres veces al día, puede escalarse de manera progresiva hasta 150mg tres veces al día (dosis total máxima diaria de 450mg/día) durante un periodo de 8 a 12 semanas. Durante este periodo, se recomienda monitorear los niveles séricos de prolactina y al menos durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del medicamento. En los casos de pacientes con gastroparesia idiopática, siempre se deberá investigar primero la causa que la produce. El éxito del tratamiento médico de la gastroparesia siempre dependerá de la severidad del trastorno y de la intensidad de los síntomas. Hasta el momento no existe una cura definitiva para esta condición ya que generalmente es parte de una enfermedad crónica (e.g. diabetes mellitus). El tratamiento médico farmacológico, solamente ayuda a manejar esta condición coadyuvando a permitir que el paciente se mantenga controlado metabólicamente y lo más confortable posible. Para algunos casos de gastroparesia diabética leves a moderados, dos o tres tabletas de DAGLA® 50mg tres veces al día son suficientes para lograr el alivio de la mayoría de los síntomas que generalmente se presentan debido al retraso en el vaciamiento gástrico. El tratamiento farmacológico siempre debe acompañarse de medidas higiénico-dietéticas tales como: fomento de la actividad física, el fraccionamiento de la dieta (4 a 6 veces por día con una prudente restricción en el consumo de grasas y fibra dietética) y desde luego un adecuado control metabólico. El conveniente tamaño de la tableta ranurada de DAGLA® está especialmente diseñado para facilitar el proceso de deglución prácticamente en cualquier tipo de paciente (e.g. adolescentes y/o pacientes ancianos). **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL:** Los datos obtenidos de los diversos estudios de toxicidad aguda y sub-aguda en diversos modelos animales con cuadrilrato de itoprida a diversas dosis, no indican ningún riesgo potencial de toxicidad para este compuesto por sobredosisación. Sin embargo, en el caso de presentarse algún evento o episodio en donde se tenga alguna sospecha de sobredosis por ingesta accidental o intencionada en donde el paciente manifieste datos clínicos de intoxicación aguda, se deberá proceder inmediatamente a aplicar las medidas de soporte vital cerebro-cardio-pulmonar universalmente aceptadas para el manejo convencional de todas las intoxicaciones. **13. PRESENTACIONES:** Caja con 30 tabletas de 50mg. Caja con 60 tabletas de 50mg. Caja con 90 tabletas de 50mg. **14. LETYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use durante el embarazo y lactancia. Literatura exclusiva para médicos. Contiene colorante rojo No. 6 que puede producir reacciones alérgicas. **15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en Argentina por: Tauro S. A. Juan Agustín García No. 5420. Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina. Acondicionado por: Arcano S.A., Coronel Martíniano Chilvero 1124, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Para: Quedada Farmacéutica S. A. Saavedra No. 363, Ciudad de Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Distribuido en México por: NYCOMED S.A. de C.V. Av. Primero de Mayo No.130, Col. Industrial Alota, Naucalpan de Juárez, Estado de Méxco. C. P. 53519, Méxco. **16. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:** Reg. No. 292M2009 SSA IV. * Marca Registrada. Clave IPP: 093300CT050907.



NYCOMED

Espacil® compuesto

ESPACIL COMPUESTO: Clonixato de lisina/Bromuro de butilfosfina. Solución inyectable. **FORMA FARMACÉUTICA Y FARMACOLOGÍA:** Solución inyectable. La ampolla con "banda blanca azul" contiene Clonixato de lisina 100 mg. Vehículo c.b.p. 2 ml. La ampolla con "banda blanca" contiene Bromuro de butilfosfina 20 mg. Vehículo c.b.p. 2 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Como analgésico y espasmolítico en el tratamiento del dolor visceral ginecológico como: cólico renal y uretral, cólico vesical y dismenorrea. También en el dolor gastrointestinal como: colestasis, colecistitis, cólico biliar, enterospasmo, cólico y diverticulitis. **CONTRAINDICACIONES:** Embarazo, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, úlcera péptica activa, hipertrofia prostática con retención de orina, megacolon y abdomen agudo. Se desconocen sus efectos en menores de 12 años. Tratamos en la coagulación. **PRECAUCIONES GENERALES:** En pacientes con antecedentes de Síndrome de Meniere o de úlcera péptica, debe administrarse con precaución y suspenderse ante la presencia de trastornos atribuibles al fármaco. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Se desconoce si pasa a la leche materna. La administración del clonixato de lisina, al igual que otros ANES, no se recomienda en el primer y tercer trimestre del embarazo. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por su componente espasmolítico, a dosis mayores a las recomendadas puede aparecer dilatación de pupilas, visión borrosa, sequedad de boca y garganta y aumento de la frecuencia cardíaca. Por su Clonixato de lisina ocasionalmente puede presentarse náusea, vómito, vértigo y somnolencia de carácter leve y transitorio, así como dolor en el sitio de aplicación IV o IM. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Debido a que no altera la coagulación, no interactúa con medicamentos anticoagulantes, por lo que no es necesario ajustar la dosis. A pesar de que tiene un mínimo efecto ulcerígeno, la administración concomitante con medicamentos potencialmente ulcerogénicos, debe tomarse en cuenta, a fin de evitar una mayor agresión intestinal. Por vía parenteral puede interactuar con antidepresivos tricíclicos, quinina y amantadina, potencializándose la acción del bromuro de butilfosfina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, así como los estudios in vitro y en animales hembras de experimentación embarazadas, han demostrado que el Clonixato de lisina al igual que el bromuro de butilfosfina, carecen de potencial carcinogénico, mutagénico y teratogénico. Asimismo, no se han evidenciado efectos nocivos sobre la fisiología de la reproducción. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía inyectable. Con una jeringa y agua esterilizada, extraiga y mezcle el contenido de la ampolla con "doble banda azul" y la ampolla con "banda blanca" y administre por vía intramuscular o bien intravenosa directa o por venoclisis, cada 6 o cada 8 horas. Dependiendo de la intensidad del dolor, puede administrarse el contenido de dos ampollas con "doble banda azul" y dos ampollas con "banda blanca". **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosificación puede ocasionar alteración de la coordinación, somnolencia, mareo, bradicardia seguida de taquicardia, midriasis, sequedad de piel y boca. Puede inducirse el vómito o practicarse lavado gástrico, medidas generales y observación. **PRESENTACIONES:** Caja con 6 ampollas; 3 ampollas con "doble banda azul" (clonixato de lisina) y 3 ampollas con "banda blanca" (bromuro de butilfosfina). **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deja al alcance de los niños. Literatura Exclusiva Para Médicos. Si requiere una información más amplia, puede ser solicitada a su representante médico o directamente a la Dirección Médica de Valeant Farmacéutica, S.A. de C.V. "Marca Registrada. Hecho en México por: Laboratorios Greenman, S.A. Catado de Tlalpa no. 2021, Col. Parque San Andrés Deleg. Coyacán, C.P. 04040. Registro No. 74042 SSA, IPP No. DEAF-053300204510175-FRM 2005. **ESPACIL COMPUESTO:** Clonixato de lisina/Bromuro de butilfosfina. Cápsulas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FARMACOLOGÍA:** Cada cápsula contiene Clonixato de lisina 125 mg. Bromuro de butilfosfina 10 mg. Excipiente c.b.p. 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Como analgésico y espasmolítico en el tratamiento del dolor visceral ginecológico como: cólico renal y uretral, cólico vesical y dismenorrea. También en el dolor gastrointestinal como: colestasis, colecistitis, cólico biliar, enterospasmo, cólico y diverticulitis. **CONTRAINDICACIONES:** Embarazo, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, úlcera péptica activa, hipertrofia prostática, megacolon y abdomen agudo. Se desconocen sus efectos en menores de 12 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** En pacientes con antecedentes de Síndrome de Meniere o de úlcera péptica, debe administrarse con precaución y suspenderse ante la presencia de trastornos atribuibles al fármaco. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Se desconoce si pasa a la leche materna. La administración del clonixato de lisina, al igual que otros ANES, no se recomienda en el primer y tercer trimestre del embarazo. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por su componente espasmolítico, a dosis mayores a las recomendadas puede aparecer dilatación de pupilas, visión borrosa, sequedad de boca y garganta y aumento de la frecuencia cardíaca. Por su Clonixato de lisina ocasionalmente puede presentarse náusea, vómito, vértigo y somnolencia de carácter leve y transitorio, así como dolor en el sitio de aplicación IV o IM. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Debido a que no altera la coagulación, no interactúa con medicamentos anticoagulantes, por lo que no es necesario ajustar la dosis. A pesar de que tiene un mínimo efecto ulcerígeno, la administración concomitante con medicamentos potencialmente ulcerogénicos, debe tomarse en cuenta, a fin de evitar una mayor agresión intestinal. Por vía parenteral puede interactuar con antidepresivos tricíclicos, quinina y amantadina, potencializándose la acción del bromuro de butilfosfina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, así como los estudios in vitro y en animales hembras de experimentación embarazadas, han demostrado que el Clonixato de lisina al igual que el bromuro de butilfosfina, carecen de potencial carcinogénico, mutagénico y teratogénico. Asimismo, no se han evidenciado efectos nocivos sobre la fisiología de la reproducción. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía oral. Una o dos cápsulas de 3 - 4 veces al día, dependiendo de la intensidad del dolor y su respuesta al tratamiento. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosificación puede ocasionar alteración de la coordinación, somnolencia, mareo, bradicardia seguida de taquicardia, midriasis, sequedad de piel y boca. Puede inducirse el vómito o practicarse lavado gástrico, medidas generales y observación. **PRESENTACION:** Caja con 20 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura Exclusiva Para Médicos. Si requiere una información más amplia, puede ser solicitada a su representante médico o directamente a la Dirección Médica de Valeant Farmacéutica, S.A. de C.V. "Marca Registrada. Hecho en México por: Laboratorios Sarvet, S.A. de C.V. Calz. Ermita Itzapalpa No. 436, Col. Mexicaltzingo Deleg. Itzapalpa. 06080, México, D.F. Para: Laboratorios Greenman, S.A. Catado de Tlalpa no. 2021, Col. Parque San Andrés Deleg. Coyacán, C.P. 04040. Reg. Núm.: 74286 SSA, Clave IPP: KEAF-06330050170064-FRM 2005. **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Paredes H., Solís R., Palacios J., et al. The use of intravenous lysine clonixate for rapid pain relief: An open clinical study. *Current Therapeutic Research*, Vol. 40, No. 1, 1996: 85-91. Aviso: 103300203A0895

VALEANT®

Fotoral® Vitaminas y Minerales

1 A 2 CÁPSULAS EN UNA
SOLA TOMA AL DÍA

Cápsulas

FÓRMULA: Cada cápsula contiene:

Ascorbato de calcio (eq. A 250.000 mg de vitamina C) 302.750 mg. Beta caroteno al 30% (equivalente a 5000.000 UI de vitamina A) 10.000 mg. Acetato de β -alfatocoferol (eq. a 200.000 UI de Vitamina E) 200.00 mg. Sulfato de manganeso monohidratado (eq. a 1.500 mg de manganeso) 4.615 mg. Sulfato de Cobre II pentahidratado (eq. a 1.000 mg de cobre) 3.928 mg. Óxido de zinc (eq. a 7.500 mg de zinc) 9.338 mg. Levadura enriquecida de selenio al 2% (eq. a 0.015 mg de selenio) 7.500 mg. Excipiente, cbp 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Para tratar y prevenir las carencias nutricionales de los componentes de la fórmula.

Por la combinación de antioxidantes puede ser útil para disminuir los efectos nocivos de los radicales libres en pacientes con diabetes mellitus, hiperlipidemias y aterosclerosis, así como en la exposición a rayos ultravioleta por radiación solar u otras fuentes.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, úlcera péptica, pacientes en tratamiento con anticoagulantes y menores de 12 años.

PRECAUCIONES GENERALES: Los pacientes diabéticos y con predisposición a la formación de litos renales, úlcera péptica e insuficiencia renal, se recomienda no emplear más de 500 mg de vitamina C al día. La ingesta de grandes cantidades por largos períodos de este producto puede causar hipervitaminosis.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: No existen estudios concluyentes respecto al uso de carotenoides como precursores de la vitamina A durante el embarazo y lactancia, por lo que se aconseja no exceder de la dosis recomendada de una cápsula diaria durante el embarazo y lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: La administración por vía oral de las vitaminas y minerales, rara vez producen eventos adversos. Sin embargo, con dosis altas pueden ocurrir trastornos gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea transitorios. Por vía oral, las reacciones de hipersensibilidad son muy raras. Puede haber regurgitaciones con sabor a vitaminas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Dosis mayores a los 5g de vitamina C pueden interferir con el efecto anticoagulante de la warfarina. En dosis de 1 gramo diario, se ha reportado que el ácido ascórbico incrementa los niveles plasmáticos de etinilestradiol. La colestiramina, colestipol, orlistat y el aceite mineral pueden disminuir la absorción de vitaminas liposolubles por lo que se aconseja tomar estas, una hora antes o cuatro horas después de dichos medicamentos. Dosis mayores a los 2 gramos por día de ácido ascórbico disminuyen el pH urinario y provoca reabsorción tubular de salicilatos. La cumarina interactúa con la vitamina E. Las sulfonamidas en conjunto con el ácido ascórbico pueden producir precipitaciones de las sulfas (cristaluria).

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: No hay datos que indiquen potencial carcinogénico, mutagénico, teratogénico o efectos sobre la fertilidad, sin embargo, se ha estipulado que los retinoides y no los carotenoides, como precursores de vitamina A, son teratogénicos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: La dosis recomendada como antioxidante es una o dos cápsulas diarias por vía oral. Durante el embarazo y lactancia se recomienda 1 cápsula al día.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: No se han reportado casos de sobredosificación con este producto. Si ocurriera, se recomienda inducir el vómito o efectuar lavado gástrico. En el remoto caso de reacciones de hipersensibilidad, debe suspenderse de inmediato su uso e instaurar las medidas generales de manejo.

PRESENTACIÓN: caja con 30 cápsulas de gelatina blanda.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños.

® Marca Registrada

Hecho en Argentina por: Cardinal Health Argentina 400 S.A. I.C. Av. Márquez 691, V. Loma Hermosa. Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Reg. Núm. 008V2002 SSA, IPP No. EVAR-05330020451349/RM2006

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Alaluf S, Heinrich U. Dietary Carotenoids Contribute to Normal Human Skin Color and UV Photosensitivity. *J Nutr* 2002;132:399-403.
- 2) Eberlein-Knig B, Placzek M, et al. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and β -alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol* 1998;38:45-8

Aviso: 103300203A4781.

VALEANT®

Yuredol*

Ciclobenzaprina, Clonixinato de Lisina

Cápsulas, Relajante muscular y Analgésico. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Clorhidrato de Ciclobenzaprina 10 mg, Clonixinato de lisina 250 mg. Excipiente c.b.p. 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Yuredol* está indicado en el manejo del espasmo y dolor muscular agudo y/o secundario a traumatismos, distensiones musculares, tendinosas y ligamentosas, lumbalgias, tortícolis, luxaciones, esguinces, fracturas, mialgias, fibrositis (fibromialgia), radiculopatía cervical o lumbosacra, osteoartritis degenerativa y otros cuadros del aparato locomotor que cursen con contracturas musculares y dolor acompañante. Es especialmente útil en el control del trismus postextracción del tercer molar. Carece de acción cuando el espasmo muscular se debe a lesiones del Sistema Nervioso Central. **CONTRAINDICACIONES:** Arritmias, alteraciones de la conducción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio reciente, hipertiroidismo, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** Yuredol* debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado o presión intraocular elevada, epilepsia, insuficiencia hepática o renal e hipertensión. Debido a que Yuredol* puede ocasionar somnolencia, los pacientes no deben manejar vehículos de motor, operar maquinaria especializada o ejercer actividades que requieran un alto grado de concentración. Los pacientes ancianos son más susceptibles de padecer efectos adversos, especialmente de tipo anticolinérgico. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Los estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos, con dosis de ciclobenzaprina superiores a 20 veces la dosis terapéutica en humanos, han revelado la ausencia de efectos adversos durante la gestación; sin embargo, no existen pruebas clínicas en humanos, por lo que se aconseja no administrar Yuredol* durante el embarazo, a menos que el médico considere que el potencial benéfico supera los posibles riesgos. Se desconoce si se excreta con la leche materna y su uso durante la lactancia no se recomienda. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Somnolencia, sequedad de boca y mareo. Ocasionalmente debilidad, fatiga, disnea, náusea, parestesias, mal sabor de boca, visión borrosa, insomnio, taquicardia, cefalea y constipación. Excepcionalmente retención urinaria, erupciones cutáneas de origen alérgico, confusión, ataxia y tambor. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Yuredol* puede disminuir el efecto antihipertensivo de la guanetidina. Puede potenciar la toxicidad de los depresores del SNC y de los anticolinérgicos. La administración concomitante de Yuredol* e inhibidores de la MAO puede producir crisis hipertensivas, si previamente se han estado administrando estos fármacos; se recomienda dejar intervalo de 14 días antes de iniciar el tratamiento con Yuredol*. No deben ingerirse bebidas alcohólicas cuando se esté en tratamiento con Yuredol*. El analgésico clonixinato de lisina no altera la coagulación, no existe interacción con medicamentos anticoagulantes y no se requieren ajustes de las dosis. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Ninguno de los principios activos de Yuredol* ha demostrado ser teratogénico, mutagénico, carcinogénico o tener efectos nocivos sobre la fertilidad. Los estudios de seguridad a nivel del tracto gastrointestinal muestran que el clonixinato de lisina carece de efectos lesivos sobre la mucosa y que no induce sangrado; posee una DL50 por vía oral de 739 mg/kg en ratas y 594 mg/kg en ratones, que resulta en un alto índice terapéutico (DL50/DE50) de 25.95. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. La dosis habitual es una cápsula de Yuredol*, tres veces al día. La dosis máxima no debe exceder de 6 cápsulas diarias. El período de tratamiento no debe ser superior a tres semanas. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se conocen los signos y síntomas de la intoxicación con Yuredol*, pero podrían ser similares a los relacionados con la intoxicación por antidepressivos tricíclicos. El tratamiento de estos casos es sintomático y de soporte; se recomienda el vaciamiento rápido del estómago por emesis, seguido de lavado gástrico; suele ser útil el uso de carbón activado durante las 24 a 48 horas siguientes a su ingestión; son necesarios el mantenimiento de la vía respiratoria, balance líquido adecuado, regulación de la temperatura corporal y vigilancia electrocardiográfica. **PRESENTACIÓN:** Caja con 30 cápsulas. Cada cápsula contiene 10 mg de ciclobenzaprina y 250 mg de clonixinato de lisina. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Este producto es de empleo delicado. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. KEAR-05330060102384/RM 2005. Reg. No. 399M2002 SSA - IV, Laboratorios Grossman, S.A. Calz. de Tlalpan 2021, 04040, México, D.F. * Marca Registrada. Aviso: 093300203A1254

Firac Plus*

Clorhidrato de pargeverina + Clonixinato de Lisina

Clonixinato de Lisina y Clorhidrato de Pargeverina
Tabletas e Inyectable Analgésico / Antiespasmódico

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Firac* Plus tabletas: Cada tableta contiene:	
Clonixinato de lisina	125 mg
Clorhidrato de pargeverina	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta
Firac* Plus inyectable: Presentación dual: Cada ampollita de Firac* contiene:	
Clonixinato de lisina	100 mg
Vehículo cbp	2 mL
Cada ampollita de Plus* contiene:	
Clorhidrato de pargeverina	7.5 mg
Vehículo cbp	1 mL

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Firac* Plus está indicado en el manejo del dolor y espasmo del músculo liso, localizados en cualquier porción del tracto digestivo, genitourinario y a nivel hepatovesicular. Sus principales indicaciones son:

Aparato digestivo: Síndrome espástico doloroso esofágico, pilórico, intestinal o colónico, así como colon irritable.

Aparato urinario: Cólicos nefríticos, espasmos ureterales y vesicales, cistitis y cistopielitis, litiasis renal o ureteral. También está indicado cuando se debe efectuar una exploración instrumental de las vías urinarias.

Aparato genital femenino: Dismenorrea funcional, tensión premenstrual, espasmos de las trompas, procesos anaxiales dolorosos, así como dolores espásticos en el puerperio. Vías biliares: Disquinesias biliares, espasmos del esfínter de Oddi, colestasia, síndrome postcolecistectomía y colecistopatías en general.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal, estenosis pilórica orgánica, hipertrofia prostática o glaucoma.

PRECAUCIONES GENERALES:

En pacientes con antecedentes de úlcera péptica, debe administrarse con precaución. Los estudios de seguridad a nivel del tracto gastrointestinal muestran que el clonixinato de lisina carece de efectos lesivos sobre la mucosa y que no induce sangrado.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

A pesar de no haberse comprobado experimentalmente efectos sobre la gestación, no existen experiencias clínicas sobre la seguridad del producto en mujeres embarazadas, por lo que se aconseja no administrarlo durante el embarazo y la lactancia, a menos que el médico considere que el potencial benéfico supera los posibles riesgos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Ocasionalmente náusea, mareo y somnolencia, de carácter leve y transitorio. En raras ocasiones y administrando dosis altas, es posible la aparición de sequedad de boca o constipación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Ya que el clonixinato de lisina no altera la coagulación, no existe interacción con medicamentos anticoagulantes y no se requieren ajustes de las dosis. El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos debe evitarse por la posibilidad de que éstos incrementen sus efectos atropínicos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

El clonixinato de lisina posee una DL50 por vía oral de 739 mg/kg en ratas y 594 mg/kg en ratones, que resulta en un alto índice de seguridad (DL50/DE50) de 25.95. El clorhidrato de pargeverina tiene una DL50 por vía oral de 640 mg/kg en ratas. La asociación de clonixinato de lisina con clorhidrato de pargeverina muestran una DL50 por vía oral de 488 mg/kg en ratón.

Ninguno de los principios activos de Firac* Plus ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico, tampoco han demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Firac* Plus tabletas: Una a dos tabletas por vía oral, cada 6 a 8 horas. **Firac* Plus inyectable:** Extraiga los contenidos de las ampollitas de Firac* y Plus*. Realizada la extracción y hecha la mezcla, adminístrese de inmediato. El bajo poder acumulativo de Firac* Plus permite una amplia flexibilidad posológica, pudiendo elevar esas dosis dependiendo de la intensidad del dolor y del criterio médico.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis con este producto.

PRESENTACIONES:

Firac* Plus tabletas: Caja con 20 tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina.

Firac* Plus inyectable: Caja con 3 ampollitas de Firac* con 100 mg de clonixinato de lisina en 2 mL; y 3 ampollitas de Plus* con 7.5 mg de clorhidrato de pargeverina en 1 mL.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.
No se administre durante el embarazo y lactancia.

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.

Si requiere una información más amplia, puede ser solicitada a su representante médico o directamente a la Dirección Médica de Laboratorios Grossman, S.A.

IPPR FAMILIA 06330010480778

Firac* Plus tabletas, Reg. No. 029M93 SSA.

Firac* inyectable, Reg. No. 416M94 SSA.

Plus* inyectable, Reg. No. 491M94 SSA.

Laboratorios Grossman, S.A.

Calz. de Tlalpan 2021

04040, México, D.F.

* Marca Registrada

No. de Aviso: 093300203A1091

GROSSMAN*

Riopan.

La primera elección de los médicos.

Riopan.

Riopan®

Magadrato y Óxidos de Calcio

500 mg

100 mg

100 mg

Legalon® Silymarina

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA
2. DENOMINACIÓN GENÉRICA
3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

LEGALON®
Silymarina
Gragasos

Fórmula: Cada gragea contiene:
Silymarina 70 mg
Excipiente cbp 1 gragea

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica, estatoxis hepática y cirrosis hepática.

6. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Aumenta la capacidad de síntesis proteica a través de un incremento en la formación de ARN polimerasa en las lesiones tóxico-metabólicas y mejora los parámetros funcionales.

En estudios preclínicos se ha demostrado que estabiliza las membranas del hepatocito, protegiéndolo de diversos agentes tóxicos.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Ninguna.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Haata el momento, solo algunos casos de hipersensibilidad al principio activo.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Haata el momento, ninguna.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Haata el momento, ninguna.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han reportado a la fecha.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Ora.

Al iniciar el tratamiento en adultos, 2 grageas tres veces al día después de los alimentos. Como dosis de soporte se podrá administrar una gragea tres veces al día. En niños mayores de un año, 1 gragea tres veces al día, en cirrosis hepática 2 grageas 3 veces al día. La duración del tratamiento depende del padecimiento base en el que se ha indicado. Podrá administrarse por tiempo indefinido ya que no tiene efecto acumulativo ni tóxico.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Por ser un fármaco atóxico, no se han reportado hasta el momento efectos por sobredosificación.

15. PRESENTACIÓN

Caja con 20 grageas.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en México por:
Nycomed S.A. de C.V.
Av. Primero de Mayo No. 130
Industrial Atotonilcalpan de Juárez
Estado de México C.P. 53519
México

Bajo licencia de:
MADAUS GmbH
Colonia, Alemania.

19. NÚMERO DE REGISTRO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. B5592 SSA IV
® Marca Registrada
Clave IPP: BEAR 07330060101830/RM2008



Cardispan*

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

CARDISPAN® Levocarnitina Solución Inyectable.

Solución Ora. al 30% Solución Pediátrica al 10% y Tabletas Masticables

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cardispan® Solución inyectable: Cada ampolla contiene:
Levocarnitina 1 g Vehículo c.b.p. 5 ml
Cardispan® Solución oral al 30%: Cada 100 ml contienen:
Levocarnitina 30 g Vehículo c.b.p. 100 ml
Cardispan® Solución pediátrica al 10%: Cada 100 ml contienen:
Levocarnitina 10 g Vehículo c.b.p. 100 ml
Cardispan® Tabletas: Cada tableta contiene:
Levocarnitina 1 g Excipiente c.b.p. 1 tab

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Cardispan® está indicado en el tratamiento

de la deficiencia de levocarnitina, la cual puede ser primaria (cardiomiopatías, miopatías, afecciones innatas del metabolismo y distrofia muscular), o secundaria,

así como en aquellas condiciones donde se requiere incrementar la producción

de energía corporal mediante la utilización de ácidos grasos como fuente

energética. Existe deficiencia secundaria de levocarnitina por: (1) Falta de

síntesis y/o aporte (nutrición artificial, destrucción o malos hábitos de

alimentación, prematuros, neonatos y niños de bajo peso, lactantes alimentados

con fórmulas de soja o caseína, vegetarianismo estricto, cirrosis hepática), (2)

Consumo de levocarnitina (quemadura miocárdica aguda y crónica; infarto del

miocárdio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, embrietas,

miocardiodeserción, corazón senil, cirugía de bypass aortocoronario,

enfermedad vascular periférica y pacientes en rehabilitación o acondicionamiento

físico), (3) Pérdida de levocarnitina (insuficiencia renal tratada con diálisis

o hemodiálisis, condiciones hipercoagulables como sepsis, quemaduras, cirugía

y traumatismos mayores, hiperhidrosia, embarazo, cardiomiopatías

secundarias al uso de antidepresivos tricíclicos, ácido valproico o antineoplásicos),

(4) Alteraciones metabólicas y endocrinas (diabetes mellitus, cetoacidosis

diabética, hiperlipoproteinemia, obesidad endógena, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo,

enfermedad de Addison y síndrome de Cushing). Otros usos: En medicina

del deporte, la levocarnitina se utiliza como una sustancia ergogénica y

suplemento nutricional en personas sanas que realizan actividades deportivas.

Debido a su papel en el metabolismo de lípidos, se emplea como coadyuvante en

el manejo médico del control de peso en pacientes con obesidad extrema,

debida a la ingesta excesiva y desordenada de alimentos. **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la levocarnitina. **PRECAUCIONES GENERALES:** Las

tabletas deben masticarse para ser deglutidas. Sin embargo, dosis mayores de 5

tabletas diarias puede causar reblandecimiento de las heces diarias. Siendo una

sustancia que existe normalmente en el organismo humano, no presenta

efectos adversos incluso a dosis tan altas como 15 g diarios. **RESTRICCIONES**

DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA: No existen

restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia. De hecho, los

requerimientos se encuentran incrementados en estas condiciones. La

levocarnitina es un componente normal de la leche materna. **REACCIONES**

SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Dosis mayores de 3 a 5 g diarios en adultos, se

asocian con reblandecimiento de las heces y, en algunos casos, la presencia de

diarrea sin importancia clínica. No se han descrito otros eventos adversos con la

administración de levocarnitina. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE**

OTRO GÉNERO: No se han reportado a la fecha. **PRECAUCIONES EN**

RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS,

TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios han demostrado

que la levocarnitina no es mutagénica, teratogénica, ni tiene efectos sobre la

fertilidad. No se han llevado a cabo estudios sobre carcinogénesis ya que la

levocarnitina es un constituyente natural del humano. **DOSIS Y VIA DE**

ADMINISTRACIÓN: La dosis recomendada es de 50 mg/kg de peso por día

dividida en 2 o 3 dosis, pero puede incrementarse o reducirse según la respuesta

clínica y criterio del médico. En general, en adultos se administran 3 a 5 g

diarios, mientras que en niños, la mitad de la dosis de los adultos. En niños con

deficiencias primarias de levocarnitina, se emplean 100 mg/kg de peso al día. La

solución inyectable puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Si

se prefiere esta última, puede ser aplicada en forma directa o diluida en

soluciones intravenosas. Se sugiere utilizar **CARDISPAN®** Solución inyectable en

nutrición artificial, isquemia miocárdica aguda e insuficiencia renal tratada con

diálisis o hemodiálisis. **CARDISPAN®** Solución oral al 30% se recomienda en

isquemia miocárdica crónica y enfermedad vascular periférica. En niños

destruidos, prematuros, neonatos y niños de bajo peso al nacer, la presentación

de **CARDISPAN®** Solución pediátrica al 10% es la idónea. En medicina del

deporte, obesidad endógena y pacientes en rehabilitación o acondicionamiento

físico, se aconseja utilizar **CARDISPAN®** Tabletas masticables. **MANIFESTACIONES**

Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: No se ha

informado respecto a la presencia de casos de sobredosis con este

producto. **PRESENTACIONES:** Cardispan® Solución inyectable: Caja con 5

ampollas con 1 g de levocarnitina cada una. Cardispan® Solución oral al 30%:

Caja con frasco de 50 ml; cada 5 ml contienen 1.5 g de levocarnitina. Cardispan®

Solución pediátrica al 10%: Caja con frasco con 60 y 120 ml; cada 5 ml contienen

500 mg de levocarnitina. Cardispan® Tabletas masticables: Caja con 20 tabletas;

cada tableta contiene 1 g de levocarnitina. Como excipiente, cada tableta

contiene 1.8 gramos de azúcar comestible que equivale a 7.2 calorías.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: No se deje al alcance de los niños. Su venta

requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. IPP: FAM:

06330010480778 Reg. Núm.: 508A89 SSA 508B89 SSA, 037M83 SSA

Laboratorios Grossman, S.A. Calzada de Tlalpan No. 2021 04040 México, D.F.

*Marca registrada

Bibliografía:

(1) Rabhar AR, Shakerhosseini R, et al. Effect of L-carnitine on plasma glycaemic

and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *European Journal of*

Clinical Nutrition 2005;59:592-596 (2) Malaguarnera M, Vacante M, et al.

L-Carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with

diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 89:71-6 (3) Dorosa G,

Arroyo F.G., et al. The Effect of L-Carnitine on Plasma Lipoprotein(a) Level in

Hypercholesterolemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical*

GROSSMAN*

Acción en beneficio del ambiente



Estimado suscriptor:

Nieto Editores es una empresa socialmente responsable comprometida con el **cuidado del ambiente**. Por esto le invitamos a continuar recibiendo esta revista, pero en formato electrónico (PDF).*

Al formar parte de esta iniciativa usted no solamente contribuye a proteger el ambiente, sino que recibe otros importantes beneficios:

- **Recepción anticipada de su ejemplar**
- **Facilidad de almacenamiento**
- **Sin ningún costo extra**

Si usted desea cambiar su suscripción actual por la publicación en formato electrónico simplemente envíenos sus datos al correo electrónico en el que desea recibir la revista electrónica.

Solicite su cambio al correo electrónico:
pdf@nietoeditores.com.mx

Gracias por ayudarnos a servirle y a conservar nuestro ambiente.

* El programa que permite la lectura de revistas electrónicas en formato PDF, Acrobat Reader® (Adobe), puede descargarse de manera gratuita en: <http://get.adobe.com/es/reader/>



En problemas de acidez con sus pacientes diabéticos, equilibre el pH intragástrico sin alterar los niveles de glucosa.



Flexibilidad de uso solo o en coprescripción con IBP's

Otros antiácidos...



No contiene azúcar ni sodio.
No interactúa con otros medicamentos.
Sin efectos tóxicos renales producidos por la absorción de aluminio.

Controla síntomas de ERGE y dispepsia.
Neutraliza el 99% del ácido gástrico por su efecto buffer/ nivelador.

Riopan[®]
La primera elección de los médicos.

No se usó en menores de 12 años.



No.Reg:186M855A

No. AUT:113300202C3152