**EDITORIAL**

- 513 **El internista y las manifestaciones físicas de los padecimientos mentales**  
*Manuel Ramiro H*
- 515 **Mensaje**  
*Ernesto Alcántar Luna*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 517 **Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad**  
*Guillermo Montes Dimas, Miguel Ángel Rivero Navarro, Hugo Mendieta Zerón*
- 527 **Prevalencia de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados a la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México**  
*Julio César Jasso Olivares, Alejandro Tovar Serrano, Juan Cuadros Moreno*
- 535 **Tendencias en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Visión del especialista**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Dania Lizet Quintanilla Flores, Mayra Ivonne Hernández Coria, Lucrecia Ceja Barrera, María Dolores Gómez de Ossio*
- 539 **Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes**  
*Cristian Yuriana González, Norma López Ruiz, Jaime Carranza Madrigal*
- 546 **Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida sobre el índice tobillo/brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos**  
*Nallely Haydee Flores Leal, Alberto F Rubio Guerra, Saúl Huerta Ramírez*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 552 **Guía práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis**  
*Juan Carlos Cajigas Melgoza, Raúl Ariza Andraca, Rolando Espinosa Morales, Carlos Méndez Medina, Manuel Mirassou Ortega, Manuel Robles San Román, Ernesto Santillán Barrera, Gabriela Ivonne Trillo Aparicio, Lucio Ventura Ríos, Sharon Weiss Skvirsky, Alfonso E Bello, Jorge Aldrete Velasco, Ana Teresa Cantú Ruiz*
- 573 **Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna**  
*Gerardo Palafox Castedón, Juan Pablo Martín del Campo Hurtado*
- 586 **Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía**  
*Arturo A Rivera Martínez, Marco A López Hernández*

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 596 **Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas médicas mexicanas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*

**CASOS CLÍNICOS**

- 603 **Neurocisticercosis, diagnóstico y evolución por imagen. Presentación de un caso**  
*René Alfredo Bourlón Cuéllar, Irene Pérez Páez, Christianne Bourlón de los Ríos, Tania Teresa Mora Arias, Roger Carrillo Mezo*
- 609 **Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía**  
*Bianca Elsi Cruz Toledo, Rocío Tovar Franco, Laura Juárez Navarrete*
- 616 **Anorexia nerviosa, enfermedad con repercusiones cardíacas. Reporte de un caso**  
*Guillermo Gloss Abdalá, Carlos Lijtszain S, Elizabeth Salazar, Francisco Javier Schnaas Arrieta, Begoña Parra Laca, Jesús Vargas Barrón*
- 621 **Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**  
*Alma Ivette Olmedo Alcántara, Carlos Cobo Abreu, Beatriz Josefina Espinoza Vázquez, Raúl Carrillo Esper, María Guadalupe Fabián San Miguel*

**CARTAS AL EDITOR**

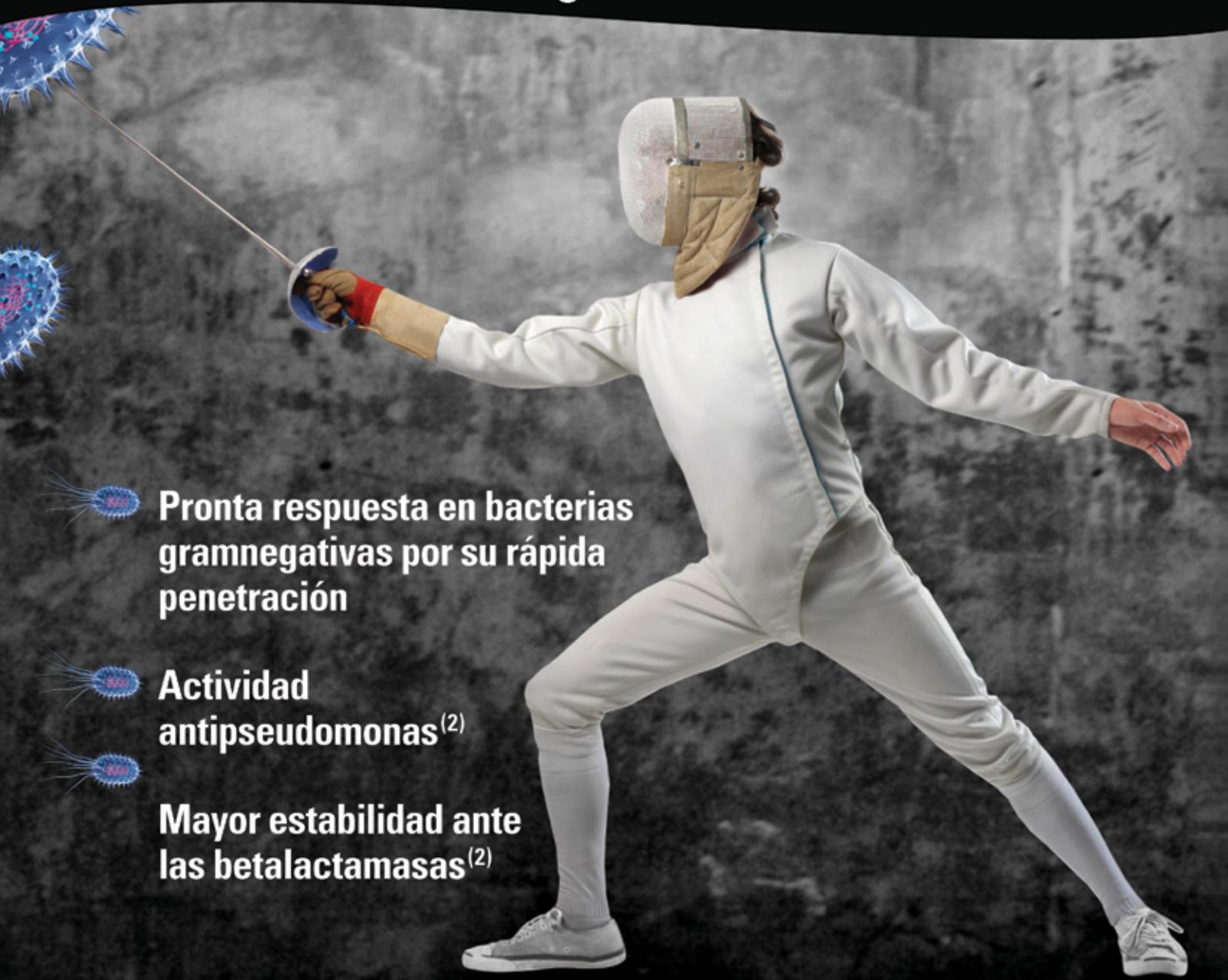
- 624 **Comentarios del editor**  
*Manuel Ramiro H*
- 625 **Carta al editor**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 625 **Respuesta a la carta al editor**  
*Hiram Jaramillo Ramírez*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 627 **Cuando la muerte se aproxima. Arnoldo Kraus**  
*Manuel Ramiro H*
- 629 **ÍNDICE DE MATERIAS**
- 632 **ÍNDICE DE AUTORES**

# Toblefam

*Eficacia clínica superior a cefalosporinas de tercera generación<sup>(1,2)</sup>*



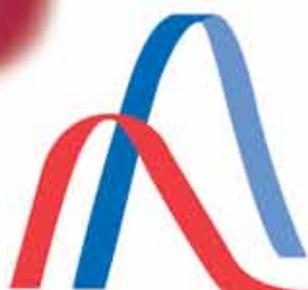
 **Pronta respuesta en bacterias gramnegativas por su rápida penetración**

 **Actividad antipseudomonas<sup>(2)</sup>**

 **Mayor estabilidad ante las betalactamasas<sup>(2)</sup>**

*Alta eficacia, baja resistencia bacteriana*

En diabetes tipo 2

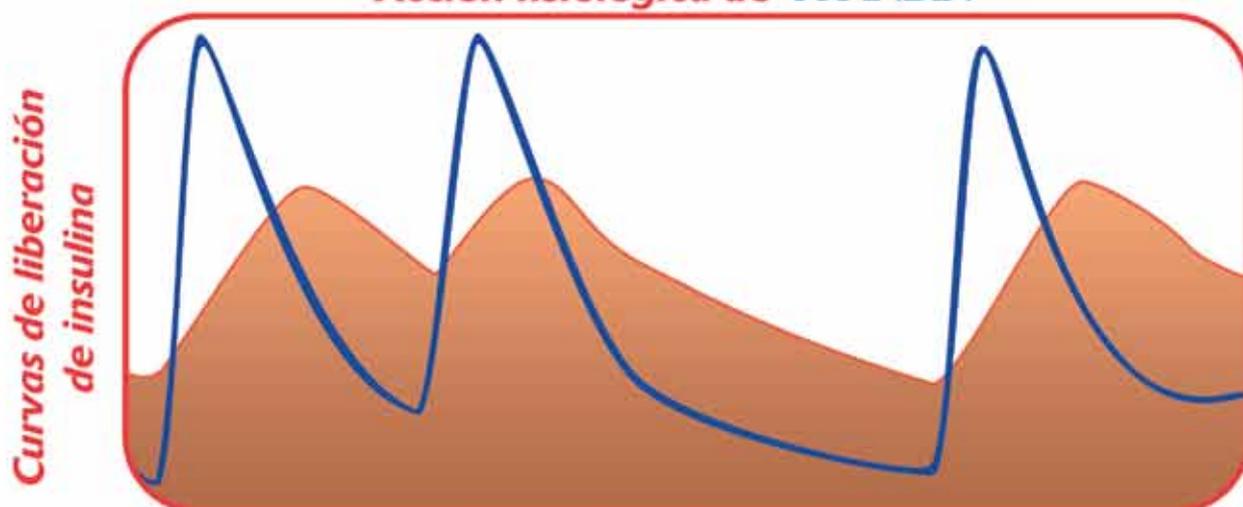


# PRANDIN<sup>®</sup>

Repaglinida

***iSi actúa!***

*Acción fisiológica de PRANDIN<sup>(1)</sup>*



 PRANDIN<sup>®</sup>

 *Paciente con DMT2*

 **Menor riesgo de hipoglucemia** comparado con sulfonilureas<sup>(2)</sup>

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

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





# **Dagla**<sup>®</sup>

***Itoprida***

**Motilidad segura**

No a los riesgos  
**neuroológicos y cardiacos**



Sí a la  
**motilidad gastrointestinal**

» **Dagla**<sup>®</sup>

es eficaz en el tratamiento de **la enfermedad por ERGE, DISPEPSIA Y GASTROPARESIA.**<sup>1-2</sup>

» **Dagla**<sup>®</sup>

tiene un **exclusivo mecanismo de doble acción.**<sup>1,3</sup>

» **Dagla**<sup>®</sup>

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



## Dosis

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

**NYCOMED**

1. Gupta S et al. "Itopride: 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 itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate". Drug Metab Dispos 2000;28:1231-

Una innovación del  
Líder en Gastroenterología

# Tecnodron®

En Osteoporosis 2 ó 4  
es la elección

- Primer Risedronato en México de toma cada 14 ó 28 días<sup>(1,2,3)</sup>
- Eficacia antifracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera<sup>(4)</sup>
- Bifosfonato oral con mayor potencia antirresortiva<sup>(4,5)</sup>
- Comodidad posológica que FACILITA el apego al tratamiento<sup>(2)</sup>

# Con **MICCIL**®

Existen mejores formas de eliminar líquidos

**MICCIL** es útil en:

- ◆ Edema cardiaco y pulmonar
- ◆ Cirrosis hepática
- ◆ Síndrome nefrótico
- ◆ Hipertensión arterial
- ◆ Síndrome de tensión premenstrual
- ◆ Mastálgia cíclica

## 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**

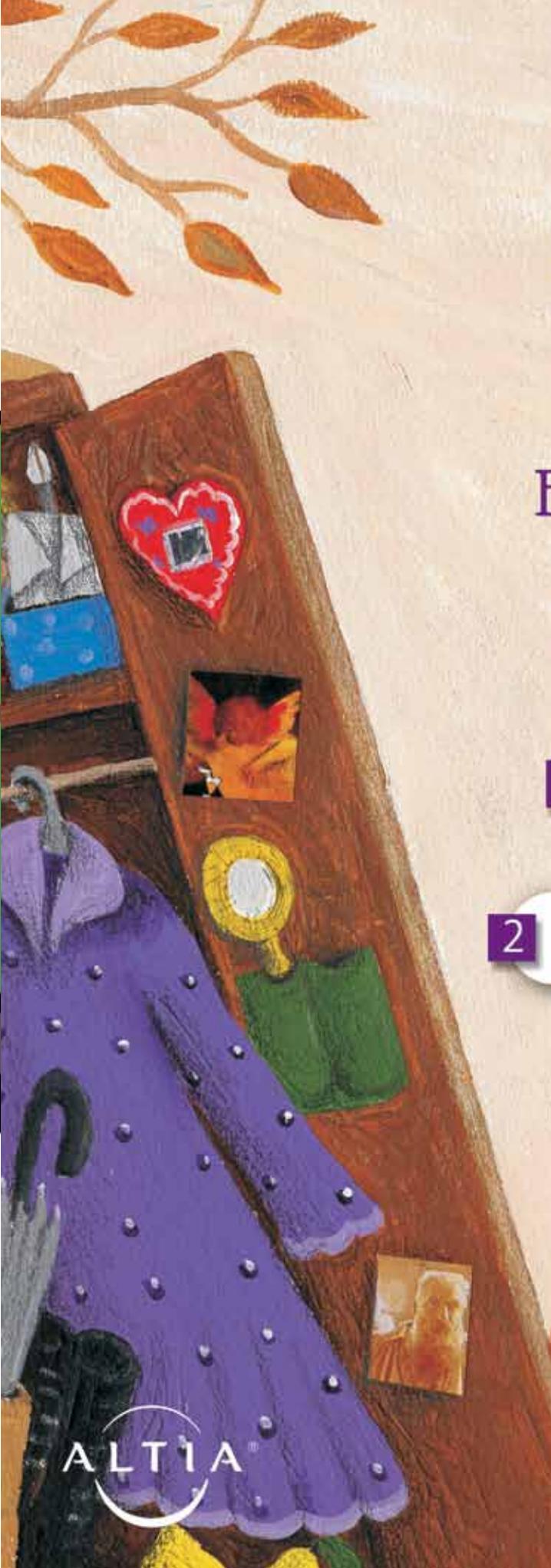
Si usted desea cambiar su suscripción actual por la publicación en formato electrónico simplemente envíenos sus datos al correo electrónico en el que desea recibir la revista electrónica.

**Solicite su cambio al correo electrónico:**  
**[pdf@nietoeditores.com.mx](mailto: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/>





# Adel®

Un Adelanto Terapéutico

Es la opción en el manejo  
de las infecciones de  
vías respiratorias

1 Antimicrobiana

2 Inmunomoduladora

3 Antisecretora

ALTIA™

Senosiain®

En la enfermedad ácido péptica

# INHIBITRON®

omeprazol



**El inhibidor del ácido gástrico**

**Desde los casos más leves...**

**... hasta los más severos**



LIOMONT  
FARMACÉUTICA S.A. FARMACÉUTICA DEBENS 1939

INHIBITRON es un medicamento que pertenece a la familia de los inhibidores de la bomba de protones. Este medicamento actúa reduciendo la producción de ácido gástrico en el estómago, lo que ayuda a aliviar los síntomas de la enfermedad ácido péptica, como el dolor de estómago, la acidez y el reflujo. El medicamento está disponible en forma de comprimidos y suspensión oral. El uso de este medicamento debe ser supervisado por un médico. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor de cabeza, náuseas y diarrea. Este medicamento no debe utilizarse en personas con antecedentes de úlceras gástricas o intestinales, o en personas que toman ciertos medicamentos. Consulte a su médico para obtener más información sobre el uso seguro de este medicamento.

# Medicina Interna

## de México



# 6

### 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

Asisclco 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 Social 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:** Grabado de Currier e Ives (1877) que toma el punto de vista del médico: "Qué difícil es mantener a la gente bien si continúa comiendo langosta, pepinos, manzanas verdes y suero de leche". Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda.

Volumen 27  
noviembre-diciembre, 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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por 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

- 513 **El internista y las manifestaciones físicas de los padecimientos mentales**  
*Manuel Ramiro H*
- 515 **Mensaje**  
*Ernesto Álcántar Luna*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 517 **Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad**  
*Guillermo Montes Dimas, Miguel Ángel Rivero Navarro, Hugo Mendieta Zerón*
- 527 **Prevalencia de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados a la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México**  
*Julio César Jasso Olivares, Alejandro Tovar Serrano, Juan Cuadros Moreno*
- 535 **Tendencias en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Visión del especialista**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Dania Lizet Quintanilla Flores, Mayra Ivonne Hernández Coria, Lucrecia Ceja Barrera, María Dolores Gómez de Ossio*
- 539 **Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes**  
*Cristian Yuriana González, Norma López Ruiz, Jaime Carranza Madrigal*
- 546 **Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida sobre el índice tobillo/brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos**  
*Nallely Haydee Flores Leal, Alberto F Rubio Guerra, Saúl Huerta Ramírez*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 552 **Guía práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis**  
*Juan Carlos Cajigas Melgoza, Raúl Ariza Andraca, Rolando Espinosa Morales, Carlos Méndez Medina, Manuel Mirassou Ortega, Manuel Robles San Román, Ernesto Santillán Barrera, Gabriela Ivonne Trillo Aparicio, Lucio Ventura Ríos, Sharon Waiss Skvirsky, Alfonso E Bello, Jorge Aldrete Velasco, Ana Teresa Cantú Ruiz*
- 573 **Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna**  
*Gerardo Palafox Castelán, Juan Pablo Martín del Campo Hurtado*
- 586 **Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía**  
*Arturo A Rivera Martínez, Marco A López Hernández*

### EDITORIAL

- 513 **The internist and the physical manifestations of mental illness**  
*Manuel Ramiro H*
- 515 **Message**  
*Ernesto Álcántar Luna*

### ORIGINAL ARTICLES

- 517 **Association of C-reactive protein with antimicrobial treatment response in older adults with community-acquired pneumonia**  
*Guillermo Montes Dimas, Miguel Ángel Rivero Navarro, Hugo Mendieta Zerón*
- 527 **Prevalence of potentially inappropriate medication use in the geriatric population in a private hospital in Mexico City**  
*Julio César Jasso Olivares, Alejandro Tovar Serrano, Juan Cuadros Moreno*
- 535 **Trends in the diagnosis and management of patients with type 2 diabetes mellitus. The specialist view**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Dania Lizet Quintanilla Flores, Mayra Ivonne Hernández Coria, Lucrecia Ceja Barrera, María Dolores Gómez de Ossio*
- 539 **Endothelial dysfunction caused by industrialized donuts and milk in young subjects**  
*Cristian Yuriana González, Norma López Ruiz, Jaime Carranza Madrigal*
- 546 **Comparative effects of glibenclamide and repaglinide on the ankle / arm index in normotensive type 2 diabetic patients**  
*Nallely Haydee Flores Leal, Alberto F Rubio Guerra, Saúl Huerta Ramírez*

### REVIEW ARTICLES

- 552 **Clinical practice guide evidence-based for the diagnosis and treatment of osteoarthritis**  
*Juan Carlos Cajigas Melgoza, Raúl Ariza Andraca, Rolando Espinosa Morales, Carlos Méndez Medina, Manuel Mirassou Ortega, Manuel Robles San Román, Ernesto Santillán Barrera, Gabriela Ivonne Trillo Aparicio, Lucio Ventura Ríos, Sharon Waiss Skvirsky, Alfonso E Bello, Jorge Aldrete Velasco, Ana Teresa Cantú Ruiz*
- 573 **Fever of unknown origin. The challenge of the Internal Medicine**  
*Gerardo Palafox Castelán, Juan Pablo Martín del Campo Hurtado*
- 586 **Paraneoplastic dermatoses. Literature review**  
*Arturo A Rivera Martínez, Marco A López Hernández*

### ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 596 **Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas médicas mexicanas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*

### CASOS CLÍNICOS

- 603 **Neurocisticercosis, diagnóstico y evolución por imagen. Presentación de un caso**  
*René Alfredo Bourlón Cuéllar, Irene Pérez Páez, Christianne Bourlón de los Ríos, Tania Teresa Mora Arias, Roger Carrillo Mezo*
- 609 **Pyoderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía**  
*Blanca Elsi Cruz Toledo, Rocio Tovar Franco, Laura Juárez Navarrete*
- 616 **Anorexia nerviosa, enfermedad con repercusiones cardíacas. Reporte de un caso**  
*Guillermo Gloss Abdalá, Carlos Lijtszain S, Elizabeth Salazar, Francisco Javier Schnaas Arrieta, Begoña Parra Laca, Jesús Vargas Barrón*
- 621 **Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**  
*Alma Ivette Olmedo Alcántara, Carlos Cobo Abreu, Beatriz Josefina Espinoza Vázquez, Raúl Carrillo Esper, María Guadalupe Fabián San Miguel*

### CARTAS AL EDITOR

- 624 **Comentarios del editor**  
*Manuel Ramiro H*
- 625 **Carta al editor**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 625 **Respuesta a la carta al editor**  
*Hiram Jaramillo Ramírez*

### RINCÓN DEL INTERNISTA

- 627 **Cuando la muerte se aproxima. Arnoldo Kraus**  
*Manuel Ramiro H*

### ÍNDICE DE MATERIAS

- 632 **ÍNDICE DE AUTORES**

### OPINION ARTICLES

- 596 **Comments on certain statements in Mexican books and medical journals**  
*Guillermo Murillo-Godínez*

### CLINICAL CASES

- 603 **Neurocysticercosis, diagnosis, and imaging. A case presentation**  
*René Alfredo Bourlón Cuéllar, Irene Pérez Páez, Christianne Bourlón de los Ríos, Tania Teresa Mora Arias, Roger Carrillo Mezo*
- 609 **Pyoderma gangrenosum. Literature review**  
*Blanca Elsi Cruz Toledo, Rocio Tovar Franco, Laura Juárez Navarrete*
- 616 **Anorexia nervosa, a disease with cardiac implications. A case report**  
*Guillermo Gloss Abdalá, Carlos Lijtszain S, Elizabeth Salazar, Francisco Javier Schnaas Arrieta, Begoña Parra Laca, Jesús Vargas Barrón*
- 621 **Rhabdomyolysis secondary to statins. A case report and literature review**  
*Alma Ivette Olmedo Alcántara, Carlos Cobo Abreu, Beatriz Josefina Espinoza Vázquez, Raúl Carrillo Esper, María Guadalupe Fabián San Miguel*

### LETTERS TO THE EDITOR

- 624 **Editor's Comments**  
*Manuel Ramiro H*
- 625 **Letter to the Editor**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 625 **In response to a letter to the editor**  
*Hiram Jaramillo Ramírez*

### INTERNIST CORNER

- 627 **When death approaches. Arnoldo Kraus**  
*Manuel Ramiro H*

### SUBJECT INDEX

- 632 **AUTHOR INDEX**



# Bredelin®

**Bredelin (Levofloxacin)** es un **agente antibacteriano** de **amplio espectro** para administración **oral e intravenosa**.

Indicaciones terapéuticas:

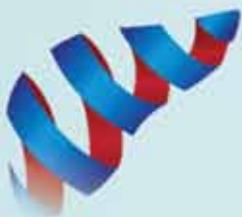
## **Bredelin**

está indicado **principalmente** en **infecciones causadas** por **Bacterias aeróbicas Gram (+) y Gram (-) sensibles**.

### 1. **Tratamiento** de **infecciones del tracto respiratorio superior e inferior**, incluyendo:

- Faringoamigdalitis
- Sinusitis
- Otitis media
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica
- Neumonías adquiridas en la comunidad
- Neumonía nosocomial

### 2. **Gérmenes sensibles** al Levofloxacin en diferentes localizaciones.



# NO PERMITA QUE EL DETERIORO HEPÁTICO AVANCE



**Legalon<sup>®</sup>**  
Silimarina

Única SILIMARINA estandarizada

**Legalon<sup>®</sup>**

**PREVENCIÓN<sup>1,2</sup>**

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

**Dosis:** 70 mg 3 veces al día

**Legalon<sup>®</sup>**

**TRATAMIENTO COADYUVANTE<sup>1,2</sup>**

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

**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. Heba Thery Marwan, Helge Fasselt, Helmut Maria, Mohamed Fahmy, Silibinin Modulates Cyp1a2-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology and Molecular Biology*, Vol 30, No 6, November 2005, pp 655-661  
2. McHughen K, Jara B (2001) Silibinin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Med Drugs* 15: 463-489  
3. Legalon<sup>®</sup> (s) Orphan drug designated by EMA, Committee for Orphan Medical Products (EU/2/00/020)(December 11/2000)

**Legalon<sup>®</sup>** Hepatoprotector que concentra más beneficios para sus pacientes

Reg. No. 85592 SSA IV

No. SSA: 113300202C2762



## El internista y las manifestaciones físicas de los padecimientos mentales

Manuel Ramiro Hernández

Recientemente me invitaron a participar en un libro, con el tema “Manifestaciones físicas de las enfermedades mentales”, después de entregado el material y de haber sido aprobado por el Consejo Editorial de la obra,<sup>1</sup> he meditado cuál puede ser la participación del internista en este problema. Desde luego, la consecuencia física de los padecimientos mentales más desastrosa es el suicidio. Si como sucede con frecuencia en edades tempranas (menores de 35 años o aún menores de 15 años) como está aconteciendo en México, la situación es aún más lamentable.<sup>2,3</sup> Los internistas debemos estar pendientes de que cualquier sospecha de gesto o intento suicida sea, además de ser atendido adecuadamente en la fase aguda, adecuadamente canalizado para ser tratado intensivamente, en ocasiones incluso con internamiento en hospitales especiales, y con ello evitar una recaída que pueda favorecer la consumación del suicidio. De primera intención no debemos despreciar o trivializar los gestos suicidas por menores o incluso que puedan parecer de primera intención. Puede ser la posibilidad de atender oportunamente a un paciente y con ello evitar consecuencias catastróficas. Lo mismo habrá que hacer en la consulta externa ante jóvenes o niños con conductas erráticas o manifestaciones de depresión.<sup>4</sup>

En las pacientes con anorexia nerviosa son varias las situaciones en que la participación del internista puede resultar importante. La “realimentación” cuando se realiza en lugares especializados o cuando es coordinada por nutriólogos expertos en el tema, en general no tiene consecuencias, independientemente del éxito que pueda lograrse con la dieta; pero como estos intentos para nutrir a las pacientes se hacen, muchas veces, fuera de estos

marcos pueden suceder complicaciones metabólicas como: hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e incluso acidosis metabólica, el internista puede enfrentarse a estas situaciones que se presentan de forma aguda, además debe estar alerta ante la presentación temprana de osteoporosis, de insuficiencia cardiaca por una cardiopatía propia de la anorexia, además de sangrado del tubo digestivo que puede estar ocasionado por síndrome de Mallory Weiss.<sup>5</sup>

Los pacientes con problemas mentales, especialmente con esquizofrenia, tienen mayor frecuencia de síndrome metabólico, se discute si esto sucede porque ciertas conductas alimentarias son más inadecuadas que en el resto de la población y que el sedentarismo es mayor o existen otros factores que hacen que el síndrome metabólico sea un problema agregado al de la enfermedad mental. La frecuencia de diabetes mellitus se incrementa considerablemente después de iniciar la administración de antipsicóticos, en los grupos observados anualmente crece el número de pacientes diabéticos entre los enfermos con tratamiento con antipsicóticos atípicos, comparado con grupos de pacientes sin padecimientos mentales.<sup>7</sup> Es notable que las enfermas mayores con esquizofrenia tengan un porcentaje de sobrepeso u obesidad mucho mayor (hasta 70%) que la población general, tienen también problemas respiratorios mucho más frecuentemente, quizá relacionados con el sobrepeso, a que el tabaquismo es más frecuente y probablemente a que se convierten en más sedentarios.<sup>8</sup> El aumento del apetito que ocasiona el uso de ciertos antipsicóticos coadyuva al incremento del peso y del índice de masa corporal lo que es posible esté ligado a mayor frecuencia de hipertensión arterial y, al final, a mayor riesgo cardiovascular que conduce a mayor mortalidad por esta causa.<sup>9</sup> El riesgo de síndrome metabólico no es igual con el uso de los diferentes antipsicóticos: es mayor con el uso de clozapina, intermedio con la olanzapina y la risperidona

y menor con la ziprazidona.<sup>10</sup> Por todo ello es fundamental la participación del internista en el manejo del paciente con esquizofrenia, coadyuvando con el psiquiatra para que el paciente sea atendido integralmente. Quizá los pacientes que cursan con esquizofrenia deban ser más estrechamente vigilados ante la presencia de neoplasias, cuando menos el cáncer de colon parece que es más frecuente entre ellos, por lo que las estrategias para la detección temprana de estas neoplasias deben ser especialmente cuidadosas.

Recientemente se publicaron evidencias acerca de que el optimismo puede estar ligado a menor frecuencia de enfermedad vascular aguda y de recaídas.<sup>13,14</sup> La depresión parece estar ligada a mayor frecuencia en las recaídas de infarto del miocardio y parece estar presente como predictor entre los enfermos con este problema por primera vez, incluso puede considerarse un factor de riesgo modificable.<sup>15,16</sup>

El internista debe participar en el manejo de los pacientes psiquiátricos para coadyuvar a conseguir integralidad en su tratamiento.

## REFERENCIAS

- Ramiro M. Manifestaciones físicas de las enfermedades mentales. En: de la Fuente JR, Heinsen G (ed). *Salud Mental y Medicina Psicológica*. México, en prensa 2011.
- Borges G, Rosovsky H, Gómez C, Gutiérrez R. Epidemiología del suicidio en México de 1970 a 1994. *Salud Publica Mex* 1996;38:197-206.
- Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina Mora ME. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud Publica Mex* 2010;52(4): 292-304.
- Luckie-Duque LA. Suicidio. En: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe J, Frati A. (ed). *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. 4ª ed. En prensa. México: Nieto Editores, 2012.
- Javaras KN, Pope HG, Lalonde JK, Roberts JL, Nillni YI, Laird NM, et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):266-73.
- Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* 2007 Nov;13(7 Suppl):S170-177.
- Basu A, Meltzer HY. Differential trends in prevalence of diabetes and unrelated general medical illness for schizophrenia patients before and after the atypical antipsychotic era. *Schizophr Res* 2006;86(1):99-109.
- Dickerson F, Pater A, Origoni AE. Health behavioral and health status of older women with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2002;53(7):882-884.
- Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 4):8-13.
- Cerit C, Vural M, Bos Gelmez SÜ, Ozten E, Aker AT, Yıldız M. Metabolic syndrome with different antipsychotics: a multicentre cross-sectional study. *Psychopharmacol Bull* 2010;43(4):22-36.
- Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(12):1368-1376.
- Guo JJ. Schizophrenia associated with increased risk of colon cancer but reduced risk of respiratory cancer. *Evid Based Ment Health* 2008;11(3):93.
- Kim ES, Park N, Peterson C. Dispositional optimism protects older adults from stroke: the health and retirement study. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2855-2859.
- Morgenstern LB, Sanchez BN, Skolarus LE, Garcia N, et al. Fatalism, optimism, spirituality, depressive symptoms, and stroke outcome: A population-based analysis. *Stroke* 2011;42(10):2855-2859.
- Shiozaki M, Iso H, Ohira T, Nakatani D, et al. Longitudinal risk of cardiovascular events in relation to depression symptoms after discharge among survivors of myocardial infarction. *Circ J* 2011;75(10):2305-2311.
- Brown JM, Stewart JC, Stump TE, Callahan CM. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(8):721-729.

# • Biotecnología Aplicada •

## Úlcera de Pie Diabético



# Heberprot-P<sup>®</sup> 75

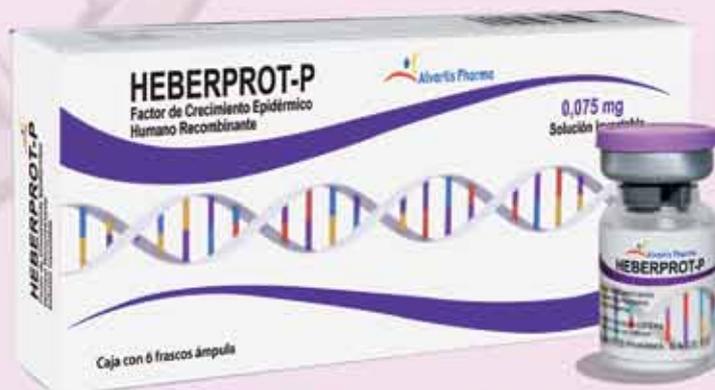
**FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO**

- **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<sup>®</sup>**

[www.alvartispharma.com.mx](http://www.alvartispharma.com.mx)  
[www.heberprot-p.com.mx](http://www.heberprot-p.com.mx)

**INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA MÉDICOS**

BIBLIOGRAFÍA: (1) Heberprot-P<sup>®</sup> antecedentes experimentales y usos farmacológicos. Jorge Britoaga, Biotecnología Aplicada 2010, Vol.27, No.2, pag. 81-87(2) Treatment and recovery of Wagner 2 diabetic foot with Heberprot-P<sup>®</sup> José Fernández Montequín, Gabriela Sierra Lizasoain-Santesteban, Biotecnología Aplicada 2010, Vol.27, No.2, pag. 113-115. (3) ¿Cuándo el Heberprot-P cambiar conceptos terapéuticos en el pie diabético? José I. Fernández-Montequín y Lidia Santesteban, Biotecnología Aplicada 2010, Vol.27, No.2, pag. 133-144.  
Aviso Confidencial No. 113306202C024





Estimado colegiado:

**M**e es grato saludarte y ponerme a tus órdenes a nombre del Consejo Directivo 2012. A lo largo de los últimos 12 meses hemos desarrollado un ambicioso programa académico que pondremos en práctica a lo largo del 2012. Hemos tenido múltiples reuniones con colegiados de toda la República para escuchar sus inquietudes, necesidades, intereses académicos y, con base en las mismas, desarrollamos el programa que ponemos a tu consideración.

Este programa contempla no sólo el desarrollo académico del profesional de la Medicina Interna, sino el retorno a los orígenes de nuestra profesión, retomando aspectos humanísticos y de ética médica que son insolubles de la buena práctica clínica.

Asimismo, se contempla la actualización y revisión de procedimientos intervencionistas, mediante talleres y seminarios, de diversas habilidades clínicas que el internista debe manejar en su práctica cotidiana.

La Mesa Directiva 2012 pretende que los miembros del Colegio tengan el compromiso y la vocación de servir, anteponiendo ante todo la salud, seguridad y bienestar del paciente, dando un trato humano y digno, estando comprometidos con estándares de alta calidad y humanismo.

Asimismo, pretendemos inculcar a las futuras generaciones de internistas los valores que han distinguido al profesional de la Medicina Interna en México, basados en brindar un servicio profesional ético, humano, responsable y con profundo compromiso social, con una actitud investigadora, creativa e innovadora.

Me pongo a tus órdenes solicitándote nos des la oportunidad de servirte

“Por una Medicina Interna de Calidad y Vanguardia”

*Dr. Ernesto Alcántar Luna  
Presidente del Colegio de Medicina Interna 2012*





## Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad

Guillermo Montes Dimas,\* Miguel Ángel Rivero Navarro,\*\* Hugo Mendieta Zerón\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** existen estudios de la utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico y como factor pronóstico de neumonía adquirida en la comunidad, pero pocos en pacientes geriátricos.

**Objetivo:** determinar la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en el paciente adulto mayor con neumonía adquirida en la comunidad.

**Pacientes y método:** estudio de cohorte, prospectivo, efectuado en el servicio de Geriátrica del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, Estado de México. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva se determinaron mediante inmunoturbidimetría (Roche, modelo Hitachi 917).

**Resultados:** se estudiaron 19 pacientes con edad promedio de  $80 \pm 5.6$  años, con límites de 71 y 91 años, con promedio de seguimiento de  $10 \pm 2$  días (límites 7 y 15), su distribución fue de 12 hombres (63%) y 7 mujeres (37%). Por análisis multivariado se encontró que los sujetos que permanecieron con concentraciones séricas de proteína C reactiva superiores a 10 mg/dL al terminar el tratamiento tuvieron un riesgo relativo de 1.5 (IC 95%, 0.67-3.33;  $p=0.158$ ) de tener una evolución tórpida de su cuadro neumónico.

**Conclusiones:** la concentración sérica de proteína C reactiva mayor de 10 mg/dL es indicadora de gravedad para neumonía adquirida en la comunidad.

**Palabras clave:** neumonía adquirida en la comunidad, proteína C reactiva, pronóstico.

### ABSTRACT

**Background:** There have been some studies on the usefulness of C-reactive protein (CRP) in diagnosis and as prognostic factor for community-acquired pneumonia (CAP), but there are few studies in geriatric patients.

**Objective:** was to determine the association of serum CRP and the response to antimicrobial therapy in elderly patients with CAP.

**Methods:** We performed a prospective cohort study in the geriatric service at the ISSEYM Medical Center, Toluca. Serum levels of CRP were determined by immunoturbidimetric analysis (Roche, Hitachi model 917).

**Results:** We included 19 patients, mean age  $80 \pm 5.6$  years, range 71 to 91, with an average follow-up of  $10 \pm 2$  days (range 7 to 15), its distribution was 12 men (63%) and 7 women (37%). By multivariate analysis we found that subjects who had a serum level of CRP above 10 mg / dL after the treatment had a relative risk (RR) of 1.5 (95% CI, 0.67-3.33,  $P=0.158$ ) to have a torpid evolution.

**Conclusion:** serum CRP > 10 mg/dL is an indicator of severity for CAP.

**Key words:** community-acquired pneumonia, C-reactive protein, prognosis

\* Policlínica Juan Fernández Albarrán, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

\*\* Departamento de Geriátrica, Centro Médico ISSEMYM, Toluca, México.

\*\*\* Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Asociación Científica Latina (ASCLA).

Correo electrónico: dr\_marn@hotmail.com

Recibido: 21 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Montes-Dimas G, Rivero Navarro MA, Mendieta-Zerón H. Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Mex 2011;27(6):517-526.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Rivero Navarro. Av. Baja Velocidad 284 s/n. Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

En Estados Unidos, la neumonía adquirida en la comunidad es la quinta causa de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad,<sup>1</sup> con una tasa de mortalidad en pacientes adultos mayores hospitalizados de hasta 30%.<sup>2</sup> En Canadá se registran más de 44,000 defunciones anuales de pacientes geriátricos debidas a infección de vías respiratorias bajas.<sup>1</sup> En el Reino Unido, la tasa de mortalidad de adultos mayores es de 8 a 15%.<sup>2</sup> Como el número de pacientes mayores de 65 años se incrementa, la incidencia, mortalidad y la repercusión económica de la neumonía adquirida en la comunidad también aumenta.<sup>3,4</sup>

La mayoría de los pacientes adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad suele hospitalizarse debido a sus comorbilidades. El promedio de estancia hospitalaria de un paciente geriátrico es de 7.8 días y su costo es de 7,166 dólares comparado con pacientes más jóvenes que tienen una estancia promedio de 5.8 días y costo de atención de 6,042 dólares.<sup>4</sup>

Los factores de riesgo que predisponen a la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto mayor son: la coexistencia de comorbilidades (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer e insuficiencia cardiaca), edad mayor de 65 años, sospecha de broncoaspiración, trastornos de la deglución, desnutrición, tratamiento antimicrobiano previo, pobre calidad de vida y síndrome de inmovilización.<sup>4,5</sup> La incapacidad de expectoración, la pérdida del reflejo de la tos, el tabaquismo y las sondas nasogástricas también se consideran factores de riesgo.<sup>6,7,8</sup>

En investigaciones completas sólo se ha logrado identificar al patógeno infeccioso en 40 o 50% de los pacientes.<sup>2,3,9,10</sup> *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más frecuente en personas mayores y ocasiona de 30 a 50% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.<sup>2,3,5,8,10</sup> Otros agentes patógenos comunes son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas (incluidas *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) y anaerobios.<sup>4,5,11</sup> Los microorganismos atípicos del tipo de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* también pueden encontrarse en 5 a 25% de los pacientes mayores.<sup>1,12</sup> Se cree que *Legionella pneumophila* ocasiona de 2 a 6% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.<sup>2</sup>

Entre los agentes virales relacionados con neumonía adquirida en la comunidad están los virus influenza y sincitial respiratorio.<sup>6,11</sup>

La edad avanzada aunada a comorbilidad subyacente puede hacer posible una forma de presentación inusual del cuadro clínico de neumonía en el adulto mayor.<sup>1,2,5</sup> En algunos pacientes geriátricos, los síntomas frecuentes como: tos, fiebre, escalofríos y dolor torácico pueden estar ausentes y sí coexistir manifestaciones no específicas, como: delirium, cefalea, astenia, anorexia, dolor abdominal o como descompensación de la enfermedad subyacente.<sup>1,4,8</sup>

La neumonía debe sospecharse en todos los adultos mayores con fiebre, independientemente de los síntomas de las vías respiratorias bajas, como: tos, expectoración y disnea, especialmente cuando se acompaña de alteración del estado mental y desnutrición. Un alto índice de sospecha importante en todos los pacientes geriátricos con deterioro no específico de su condición lo representan: la confusión, la incontinencia, los episodios de caídas, la letargia y la astenia.<sup>2</sup> No todos los pacientes tienen fiebre, más bien delirio como una manifestación común. La neumonía sólo puede sospecharse cuando las anomalías físicas locales y la taquipnea se identifican.<sup>4</sup>

Los criterios diagnósticos de probable neumonía en el adulto mayor son dos o más de los siguientes signos o síntomas: 1) tos o empeoramiento de la misma; 2) esputo purulento; 3) temperatura  $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$  ó  $\leq 35.6^{\circ}\text{C}$ ; 4) frecuencia respiratoria  $\geq 25$  respiraciones por minuto; 5) taquicardia; 6) hipoxemia o empeoramiento de la existente; 7) dolor pleurítico; 8) declinación del estado cognitivo o funcional; 9) hallazgos físicos a la exploración física del tórax, como los estertores.<sup>13</sup>

La telerradiografía de tórax no sólo sirve para confirmar la existencia de neumonía sino para diagnosticar complicaciones como el derrame pleural, las cavitaciones o los abscesos. En el adulto mayor, una telerradiografía de tórax puede resultar normal incluso cuando hay neumonía.<sup>5</sup> La leucocitosis y la bandemia son menos frecuentes en el adulto mayor y son, por lo tanto, menos sensibles en la detección de neumonía.<sup>3</sup> La *American Thoracic Society* y la *Infectious Disease Society of America* recomiendan tomar una tinción de Gram y un cultivo de expectoración si se sospecha una bacteria resistente o un microorganismo no susceptible al tratamiento antimicrobiano convencional.<sup>14</sup> La aspiración transtraqueal, la broncoscopia con lavado broncoalveolar, el muestreo por cepillado de muestra protegida o todos ellos y la aspiración percutánea con aguja se utilizan, en ocasiones, para obtener un diagnóstico más

exacto, sobre todo en pacientes con pobre respuesta al tratamiento o inmunocomprometidos.<sup>3</sup> La prueba del antígeno urinario para *Legionella* es relativamente fácil de realizar. Tiene una sensibilidad de 70% y especificidad mayor de 90% para infecciones causadas por el serotipo 1.<sup>11</sup> Las guías recomiendan que si hay un derrame pleural grande (mayor de 10 mm en la proyección radiográfica lateral de tórax) debe realizarse una toracocentesis diagnóstica para toma de tinción de Gram, cultivo, cuenta leucocitaria y determinación de pH.<sup>5,12,14</sup>

Se recomienda realizar las pruebas habituales incluidas: biometría hemática completa, medición de electrolitos en suero, pruebas de funcionamiento hepático y renal en pacientes mayores de 65 años, porque ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y la necesidad de hospitalizar al paciente y vigilar su evolución en una unidad de cuidados intensivos.<sup>3</sup>

La proteína C reactiva se identificó en 1930 y, posteriormente, se consideró un marcador temprano no específico, pero sensible de la inflamación, denominada “reactante de fase aguda”.<sup>15</sup> Este nombre lo recibió por su capacidad de precipitar al polisacárido somático C de *Streptococcus pneumoniae*, que es la primera proteína de fase aguda descrita como marcador sistémico de la inflamación y del daño tisular.<sup>16</sup> La proteína C reactiva reacciona a estímulos fisiológicos y bioquímicos no específicos, como: daño tisular, infección, inflamación y neoplasias.<sup>22,23</sup> La proteína C reactiva se sintetiza en el hígado y las citocinas que se generan durante el proceso de inflamación estimulan esa producción.<sup>15,17</sup> Estas citocinas incluyen a: la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-8 (IL-8) e interferón- $\gamma$ .<sup>15</sup> La IL-6 es el principal estímulo en la síntesis de proteína C reactiva.<sup>15,18</sup> Los fibroblastos, linfocitos, promielocitos y macrófagos son las principales células productoras de IL-6.<sup>19</sup> La infección bacteriana es un estímulo potente con una elevación marcada de las concentraciones séricas de proteína C reactiva que ocurren en pocas horas después de la agresión.<sup>18</sup> La neumonía origina una poderosa respuesta inflamatoria local y sistémica, con liberación de citocinas hacia la circulación periférica.<sup>18, 20</sup>

Se han publicado algunos estudios acerca de la utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico y como factor pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Lobo y colaboradores<sup>21</sup> encontraron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva asociadas

con insuficiencia orgánica múltiple se incrementaban, la estancia en terapia intensiva era más prolongada, la tasa de mortalidad era mayor, lo mismo que la tasa de infecciones. Almirall y colaboradores<sup>22</sup> concluyeron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva son un marcador útil para establecer el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Encontraron mayores concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. Concluyeron que en los pacientes adultos con síntomas sugerentes de neumonía, las concentraciones de proteína C reactiva mayores de 33 mg/L eran un marcador útil para diferenciar a pacientes con verdadera infección alveolar de otra distinta a la neumonía. García y colaboradores<sup>23</sup> encontraron que la concentración sérica de proteína C reactiva mayor de 25 mg/dL tenía una sensibilidad de 83% y especificidad de 60% en pacientes con neumonía. Flanders y colaboradores<sup>24</sup> reportaron que entre los pacientes hospitalizados, la elevación marcada de proteína C reactiva más allá de 50 mg/dL representaba una sensibilidad de 100% con especificidad de 90% para detectar neumonía. Marrie<sup>6</sup> concluye que la tos seca, la diarrea, la temperatura más o menos mayor de 38°C, además de la velocidad de sedimentación globular mayor de 10 mm/h o proteína C reactiva mayor de 10 mg/L son los mejores indicadores de neumonía. Reny y colaboradores<sup>25</sup> concluyeron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva más o menos mayores de 5 mg/dL al ingreso de un paciente tienen una sensibilidad de 89% y especificidad de 59% para hacer el diagnóstico de neumonía.

Nuestro objetivo fue: determinar la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva y la respuesta al tratamiento antimicrobiano en el paciente adulto mayor con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizado en el servicio de geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Toluca.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, prospectivo, realizado en el servicio de Geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, en pacientes hospitalizados por un episodio de neumonía adquirida en la comunidad entre enero y diciembre de 2005. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad más o menos mayor de 65 años; 2) cualquier género; 3) que su motivo de ingreso haya sido por neumonía adquirida en

la comunidad, que se documentó clínicamente, por estudios de laboratorio e imagenología y 4) que otorgaron su consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: 1) neumonía adquirida en el hospital; 2) neumonía por aspiración; 3) síndrome coronario agudo; 4) cualquier tipo de cáncer; 5) VIH; 6) tuberculosis pulmonar activa; 7) coexistencia de infecciones; 8) daño tisular severo en los últimos siete días (fracturas, cirugías, quemaduras, etc.); 9) que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano siete días antes de su ingreso; 10) enfermedad vascular cerebral; 11) insuficiencia hepática crónica; 12) enfermedad inflamatoria intestinal. Los criterios de eliminación fueron: 1) pacientes que no concluyeran con el estudio porque fallecieron o porque se dieron de alta voluntaria del servicio.

Después que el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México aprobaron el protocolo, se inició el reclutamiento de pacientes geriátricos que ingresaron al servicio de Geriátrica hospitalización con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio. Al ingreso se realizó: interrogatorio, exploración física completa y toma de exámenes complementarios, como biometría hemática, gasometría y telerradiografía de tórax. En los casos de duda diagnóstica se recurrió a la TAC de tórax para confirmar o descartar ese diagnóstico. Las variables clínicas evaluadas fueron: taquipnea, taquicardia, delirio, fiebre, hipotermia, dolor torácico, disnea, expectoración y tos; las paraclínicas: proteína C reactiva, leucocitosis, neutrofilia, leucopenia, hipoxemia e infiltrado radiológico. Se realizó la determinación cuantitativa mediante inmunoturbidimetría de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva por medio de un equipo automatizado marca Roche, modelo Hitachi 917, número de serie 085-3. Los rangos de referencia considerados normales fueron de 0-0.50 mg/dL. La variable dependiente fue la respuesta al tratamiento antimicrobiano, que fue valorada con base en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), definido como dos o más de los siguientes criterios: 1) temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C; 2) frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto; 3) frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 Torr (4.3 kPa); 4) leucocitos mayores de 12,000 célu-

las por mm<sup>3</sup>, menos de 4,000 células por mm<sup>3</sup> o más de 10% de bandas. Se definió como respuesta al tratamiento antimicrobiano a la ausencia del SRIS (0 ó 1 criterio) y a la falta de respuesta, como la coexistencia del SRIS ( $\geq 2$  criterios). Esas variables se evaluaron al ingreso, a las 72 h y al término del tratamiento. Se investigó, además, la comorbilidad asociada. El registro de dichas variables se realizó en una hoja especial. El periodo de seguimiento fue de 10 días.

#### Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva para cada una de las variables dependientes o independientes. De acuerdo con la metodología, se determinó la proteína C reactiva al ingreso, 72 h y al final del tratamiento y se realizó un prueba T pareada. Para establecer diferencias estadísticas entre las medias de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva al ingreso vs 72 h y al final del tratamiento, el valor de p menor de 0.05 se consideró significativo. Para establecer asociaciones se realizó un análisis multivariado para determinar el riesgo relativo de cada una de las variables de comorbilidad, clínicas y paraclínicas, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa cuando el riesgo calculado fuera mayor a uno, un valor de p menor de 0.05 e IC 95% por arriba de la unidad. Luego de establecer los riesgos y considerando las variables más significativas en el análisis multivariado, se aplicó una regresión logística múltiple de pasos ascendentes; se consideró significativo un valor de p menor de 0.05. Se utilizó el paquete de software SPSS 10 para Windows (SPSS Inc. Chicago IL).

## RESULTADOS

Al inicio se incluyeron 23 sujetos de los que cuatro se excluyeron, dos debido a complicaciones quirúrgicas durante el seguimiento (piocolecisto y obstrucción intestinal), uno porque falleció en las primeras 24 h de haber ingresado y otro que no concluyó porque se dio de alta antes de terminar el protocolo. Los 19 pacientes restantes tuvieron un promedio de 80  $\pm$  5.6 años, límites de 71 a 91, con un promedio de seguimiento de 10  $\pm$  2 días (límites de 7 a 15), su distribución fue de 12 hombres (63%) y 7 mujeres (37%).

En el Cuadro 1 se describen las características clínicas y paraclínicas de los 19 pacientes durante su seguimiento.

**Cuadro 1.** Características clínicas y de laboratorio durante el seguimiento

Variable	Ingreso n (%)	72 H n (%)	Final n (%)
Taquipnea	13/19 (68)	9/19 (47)	9/19 (47)
Taquicardia	7/19 (37)	3/19 (16)	3/19 (16)
Delirio	8/19 (42)	3/19 (16)	0/0 (0)
Fiebre	3/19 (16)	1/19 (5)	1/19 (5)
Hipotermia	0/0 (0)	1/19 (5)	1/19 (5)
Dolor torácico	12/19 (63)	3/19 (16)	3/19 (16)
Disnea	17/19 (90)	7/19 (37)	5/19 (26)
Expectoración	16/19 (84)	18/19 (95)	14/19 (74)
Tos	18/19 (95)	18/19 (95)	14/19 (74)
Estertores	18/19 (95)	16/19 (84)	13/19 (68)
Leucocitosis	14/19 (74)	7/19 (37)	6/19 (32)
Neutrofilia	14/19 (74)	7/19 (37)	7/19 (37)
Leucopenia	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Hipoxemia	12/19 (63)	10/19 (53)	13/19 (68)
Infiltrado	19/19 (100)	19/19 (100)	18/19 (95)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	12/19 (83)	5/19 (26)	1/19 (5)

Entre los datos clínicos observados con más frecuencia al ingreso estuvieron: tos, estertores y disnea; a las 72 h y al final del seguimiento tos y expectoración. Entre las variables paraclínicas, las observadas con más frecuencia fueron: infiltrado en la telerradiografía de tórax e hipoxemia; a las 72 h y al término del tratamiento, infiltrado. El SRIS al ingreso se registró en 83% de los sujetos; a las 72 h, 26% y al término del seguimiento en 5%.

El promedio de proteína C reactiva de los sujetos estudiados ( $n = 19$ ) al ingreso fue de  $16.4 \pm 10$  mg/dL; a las 72 h,  $10.4 \pm 7.4$  mg/dL y al final del seguimiento en  $4.3 \pm 4$  mg/dL. Al comparar las concentraciones séricas de proteína C reactiva al ingreso *vs* 72 h se observó una disminución significativa ( $p=0.047$ ). Lo mismo aconteció al comparar las concentraciones séricas de proteína C reactiva al ingreso y final del seguimiento de los pacientes ( $p=0.0001$ ).

Con respecto a la comorbilidad se encontró que 95% de los sujetos estudiados padecían una o más enfermedades crónicas. La más predominante al momento del estudio fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (53%) (Cuadro 2). En el Cuadro 3 se muestran los distintos esquemas de antimicrobianos prescritos en esta cohorte de pacientes.

Al comparar las variables clínicas en relación con su presencia *versus* ausencia durante el tiempo de seguimiento no se encontró ninguna diferencia estadísticamente

**Cuadro 2.** Comorbilidad

Variable	n	%
Secuelas de enfermedad vascular cerebral	2	10
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10	53
Dos o más enfermedades	6	32
Sanos	1	5
Total	19	100

**Cuadro 3.** Tratamiento utilizado

Medicamento	n	%
Cefalosporina	1	5
Cefalosporina + macrólido	12	63
Quinolona	2	11
Cefalosporina + quinolona	4	21
Total	19	100

significativa en alguna de ellas (Cuadro 4). Lo mismo sucedió con las variables paraclínicas, ninguna resultó estadísticamente significativa (Cuadro 5).

Con respecto a la respuesta al tratamiento, 95% ( $n = 18$ ) de los pacientes respondieron con base en la ausencia del SRIS. El promedio de proteína C reactiva al ingreso de éstos fue de  $16 \pm 10.1$  mg/dL y a las 72 h de  $9.54 \pm 6.5$  mg/dL, la diferencia fue estadísticamente significativa

**Cuadro 4.** Variables clínicas durante el tratamiento

Variable	Ingreso n (%)	p	72 h n (%)	p	Final n (%)	p
Taquipnea	Sí 12/13 (92)	0.68	8/9 (89)	0.47	8/9 (89)	0.47
	No 6/6 (100)		10/10 (100)		10/10 (100)	
Taquicardia	Sí 6/7 (86)	0.36	2/3 (67)	0.15	2/3 (67)	0.15
	No 12/12 (100)		16/16 (100)		16/16 (100)	
Delirio	Sí 8/8 (100)	0.57	3/3 (100)	0.84	0/0 (0)	0.84
	No 10/11 (91)		15/16 (94)		18/19 (95)	
Fiebre	Sí 2/3 (67)	0.15	1/1 (100)	0.94	1/1 (100)	0.94
	No 16/16 (100)		17/18 (94)		17/18 (94)	
Hipotermia	Sí 0/0 (0)	0.94	1/1 (100)	0.94	1/1 (100)	0.94
	No 18/19 (94)		17/18 (94)		17/18 (94)	
Dolor torácico	Sí 11/12 (92)	0.83	3/3 (100)	0.84	2/3 (67)	0.15
	No 7/7 (100)		15/16 (94)		16/16 (100)	
Disnea	Sí 16/17 (94)	0.89	6/7 (86)	0.36	4/5 (80)	0.26
	No 2/2 (100)		12/12 (100)		14/14 (100)	
Expectoración	Sí 15/16 (94)	0.84	17/18 (94)	0.94	13/14 (93)	0.73
	No 3/3 (100)		1/1 (100)		5/5 (100)	
Tos	Sí 17/18 (94)	0.94	17/18 (94)	0.94	13/14 (93)	0.73
	No 1/1 (100)		1/1 (100)		5/5 (100)	
Estertores	Sí 17/18 (94)	0.94	15/16 (94)	0.84	12/13(92)	0.68
	No 1/1 (100)		3/3 (100)		6/6 (100)	

( $p = 0.023$ ). El paciente que no respondió al tratamiento a su ingreso tuvo concentraciones de proteína C reactiva de 24.95 mg/dL y a las 72 h de 26.36 mg/dL y ante la persistencia del SRIS se le realizó TAC de tórax y se diagnosticó empiema, que se atendió operándolo.

Al hacer un análisis multivariado del riesgo relativo entre respuesta al tratamiento y cada una de las variables presentes al final de la valoración de los pacientes, se encontró que los sujetos que permanecieron con concentraciones séricas de proteína C reactiva por arriba de 10 mg/dL al terminar el tratamiento tuvieron un riesgo relativo de 1.5 (IC 95%, 0.67-3.33;  $p = 0.158$ ) de tener una evolución tórpida de su cuadro neumónico (Figura 1). Esto se confirmó por análisis de regresión logística ( $p = 0.052$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que sí existe asociación entre las concentraciones séricas bajas de proteína C reactiva y la mejor respuesta al tratamiento antimicrobiano en el seguimiento de pacientes geriátricos con neumonía adquirida en la comunidad. Se encontró mayor utilidad para la determinación sérica de la proteína C reactiva antes y a las 72 h de haber iniciado el tratamiento. El descenso de por lo menos 50% de las concentraciones séricas de proteína C reactiva en relación con su ingreso se asocia con mejor tasa de respuesta al tratamiento. La determinación de la proteína C reactiva puede ser un indicador útil para valorar la respuesta al tratamiento.

**Cuadro 5.** Variables paraclínicas durante el tratamiento

Variable	Ingreso n (%)	p	72 h n (%)	p	Final n (%)	p
Leucocitosis	Sí	12/14 (86)	6/7 (86)	0.36	5/6 (83)	0.31
	No	5/5 (100)	12/12 (100)		13/13 (100)	
Neutrofilia	Sí	13/14 (93)	6/7 (86)	0.36	6/7 (86)	0.36
	No	5/5 (100)	12/12 (100)		12/12 (100)	
Leucopenia	Sí	0/0 (0)	0/0 (0)	0.63	0/0 (0)	0.68
	No	19/19 (100)	18/19 (95)		18/19 (95)	
Hipoxemia	Sí	11/12 (92)	9/10 (90)	0.52	12/13 (92)	0.68
	No	7/7 (100)	9/9 (100)		6/6 (100)	
Infiltrado	Sí	18/19 (95)	18/19 (95)	0.94	17/18 (94)	0.94
	No	0/0 (0)	0/0 (0)		1/1 (100)	
SRIS	Sí	11/12 (92)	4/5 (80)	0.26	1/1 (100)	0.10
	No	7/7 (100)	14/14 (100)		18/18 (100)	

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Al igual que lo reportado por otros estudios<sup>3,8,10,26,27</sup> el promedio de edad de mayor frecuencia del cuadro neumónico fueron 80 años. De esto se deduce que a mayor edad, mayores posibilidades de padecer un proceso neumónico. En cuanto al género, al igual que lo comunicado en otras series,<sup>8,23,27</sup> prevaleció el cuadro neumónico más en los hombres que en las mujeres. El tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 10 días.

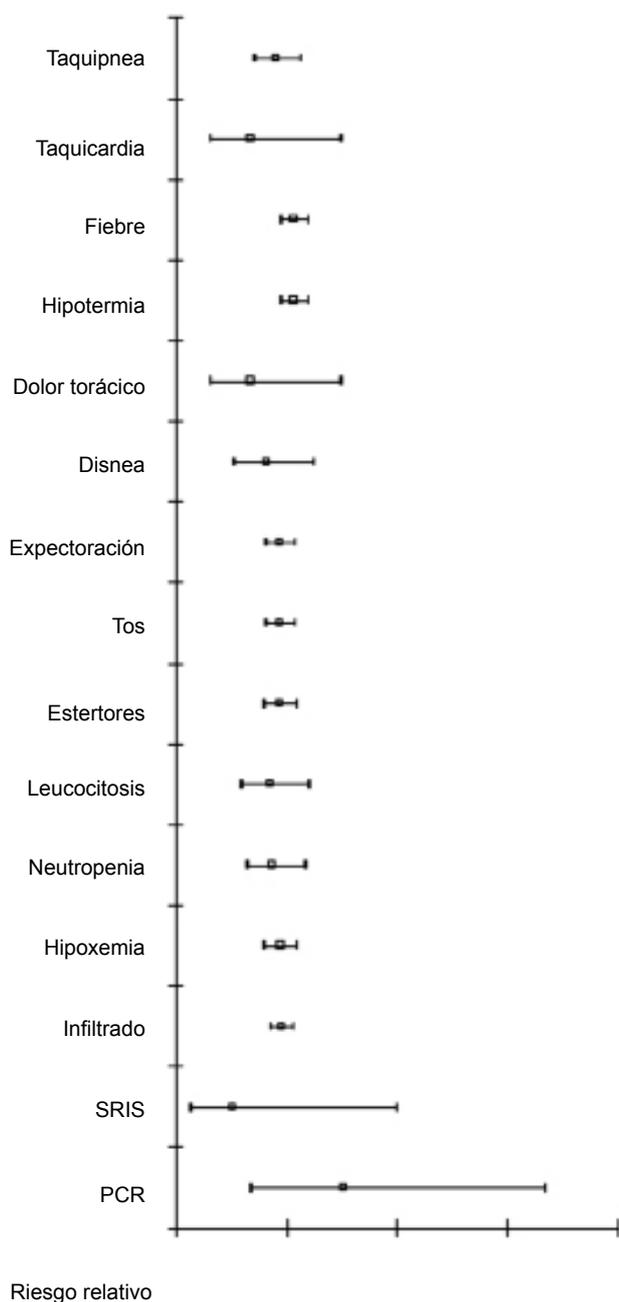
Los resultados son consistentes con los reportados por Hopstaken y colaboradores,<sup>28</sup> los síntomas y signos clásicos del paciente con neumonía en este grupo de edad, en la mayoría de los casos no coexisten. Se manifiestan con síntomas atípicos, como: delirio, crisis convulsivas, síndrome de caídas o exacerbación de una enfermedad subyacente.<sup>1,4,8,29</sup> Además, los marcadores de infección, como la temperatura y la cuenta leucocitaria pueden estar normales.<sup>3</sup> Aún más, el seguimiento radiológico con una telerradiografía de tórax no es de utilidad para valorar el tratamiento en las primeras 72 h de evolución del proceso neumónico.<sup>4</sup> Por lo tanto, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre dichas variables, tal como se ha reportado en otros estudios.<sup>8,24</sup>

De manera semejante a lo reportado en otras series<sup>8,10,26,27</sup> más de 90% de los ancianos padece una o más

enfermedades crónicas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus y secuelas de enfermedad vascular cerebral. Lo que complica no sólo hacer el diagnóstico de neumonía sino valorar la respuesta al tratamiento, principalmente en los sujetos con enfermedades cardiopulmonares porque comparten datos clínicos como: tos, disnea, estertores, taquicardia, expectoración y taquipnea. En muchos de los casos el cuadro clínico de neumonía en este grupo de pacientes se inicia con agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que dificulta valorar la respuesta al tratamiento desde una óptica clínica.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano, 63% de los pacientes recibió doble esquema con una cefalosporina más un macrólido, tal como lo indica la guía clínica de la *American Thoracic Society*.<sup>4</sup> El resto de los pacientes siguió con el mismo antimicrobiano indicado desde su ingreso al servicio de Urgencias, con respuesta favorable en 95% de los sujetos.

Está bien establecido que la proteína C reactiva es una prueba útil no sólo como coadyuvante en el diagnóstico, sino para la monitorización de la respuesta al tratamiento en algunas enfermedades.<sup>16,30</sup> La síntesis de proteína C



**Figura 1.** Factores pronósticos asociados con la respuesta al tratamiento. Análisis multivariado

reactiva en el hígado responde a estímulos fisiológicos y bioquímicos no específicos, como: daño tisular, infección, inflamación y neoplasias.<sup>16</sup> Las principales citocinas que intervienen en el desencadenamiento de la síntesis de

la proteína C reactiva es la IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 e interferón- $\gamma$ . La neumonía origina una poderosa respuesta inflamatoria local y sistémica con liberación de citocinas.

En la bibliografía médica prácticamente no hay estudios que hayan valorado la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva y la respuesta al tratamiento, mucho menos en pacientes geriátricos. En 1995 Smith y Lipworth,<sup>17</sup> en sus resultados reportados en pacientes con neumonía, sugieren la posible utilidad de la proteína C reactiva como marcador de respuesta al tratamiento. Recientemente, Lauritzen y colaboradores<sup>31</sup> demostraron, en modelos animales, que tras la inoculación de agentes bacterianos para producir neumonía en porcinos, las concentraciones de proteína C reactiva y de IL-6 se elevaron en forma importante a las 20 h posteriores y en los que recibieron tratamiento antimicrobiano las concentraciones séricas descendieron significativamente a valores normales en las siguientes 24 h posteriores al inicio del tratamiento. No sucedió así con los animales que no recibieron tratamiento. Esos resultados son similares a los reportados en este estudio, en donde se observó un descenso cercano al 50% de las concentraciones séricas de proteína C reactiva a las 72 h en relación con los valores iniciales al tratamiento en pacientes con neumonía. Ese descenso fue estadísticamente significativo en las dos pruebas paramétricas realizadas ( $p=0.047$  y  $p=0.023$ , respectivamente).

De manera semejante a lo comunicado por Povoia y colaboradores,<sup>32</sup> la gravedad del proceso infeccioso tiene una relación directamente proporcional a la concentración sérica de proteína C reactiva. A mayor concentración de proteína C reactiva, mayor gravedad.<sup>22</sup> Tal como lo demuestran sus resultados encontrados en 71 sujetos infectados. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva en quienes tuvieron sepsis ( $n=12$ ), sepsis grave ( $n=26$ ) y choque séptico ( $n=33$ ) fueron  $15.2 \pm 8.2$ ,  $20.3 \pm 10.9$  y  $23.3 \pm 8.7$  mg/dL, respectivamente. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva en pacientes con choque séptico fueron estadísticamente más altas que en el resto de los sujetos infectados ( $p=0.041$ ). Con las consideraciones anteriores, en este estudio el único paciente que no respondió al tratamiento médico y que se complicó con empiema tuvo el valor más alto de proteína C reactiva a las 72 h ( $26.36$  mg/dL) que el resto de los sujetos estudiados. Esto nos orientó a revalorar al paciente y se solicitó tomografía de tórax que demostró la existencia de empiema, que se atendió mediante una intervención quirúrgica.

En otras circunstancias, los resultados reportados recientemente por Van der Meer y colaboradores<sup>33</sup> contrastan con los encontrados en este estudio. Ese estudio concluye que no existe una sola evidencia consistente que apoye la introducción de la proteína C reactiva como parámetro para prescribir antibióticos, ni mucho menos para realizar el diagnóstico de neumonía.

Los resultados encontrados en este estudio son consistentes con los reportados por Almirall y colaboradores<sup>22</sup> en el sentido de que las concentraciones séricas de proteína C reactiva mayores de 10 mg/dL son indicadoras de gravedad de la enfermedad.

El tamaño de la muestra fue pequeño debido a la selección estricta de los pacientes en el sentido de que no tuvieran alguna enfermedad subyacente que, por sí misma, elevara las concentraciones séricas de proteína C reactiva. A pesar de ello, se cumplieron los objetivos planteados al inicio de este estudio.

Los resultados anteriores y los obtenidos en este estudio permiten concluir que la determinación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva al inicio y a las 72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano en pacientes geriátricos con neumonía adquirida en la comunidad no sólo son de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento, sino también para identificar oportunamente las complicaciones inherentes al proceso neumónico. Por eso, el estudio de la proteína C reactiva debería incluirse en forma rutinaria en este tipo de pacientes para monitoreo de su evolución. Tiene las ventajas adicionales de ser un estudio barato, accesible en la mayoría de los centros hospitalarios y de rápido procesamiento. Es de mayor utilidad en los pacientes geriátricos en donde la presentación clínica de ese cuadro clínico es atípica o cursan con una enfermedad cardiopulmonar que dificulta valorar la respuesta al tratamiento, no sólo desde una óptica clínica sino radiológica.

## REFERENCIAS

- Loeb M. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:127-130.
- Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin* 2003;19:729-748.
- Fernández-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159-169.
- Niederman MS, Ahmed QA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med* 2003;19:101-120.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Med Clin North Am* 2001;85:1441-159.
- Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066-1078.
- Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. *Am Fam Physician* 2001;63:257-268.
- Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21:294-302.
- Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:166-170.
- El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645-651.
- File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
- Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2004;69:1699-1706.
- Furman CD, Rayner AV, Tobin EP. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *Am Fam Physician* 2004;70:1495-1500.
- Polverino E, Torres MA. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2011;77:196-211.
- Farah R, Makhoul N. Usefulness of various inflammatory markers to differentiate pulmonary edema from pneumonia. *Isr Med Assoc J* 2011;13:225-229.
- Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner Y. C-reactive protein (CRP): An important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr* 2011.
- Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1028-1031.
- Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726-732.
- Requejo HI, Coccoza AM. C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2003;7:241-244.
- Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009;2009:675-753.
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-2049.
- Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335-1342.
- García VE, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:702-705.
- Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529-535.

25. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, et al. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-535.
26. Coelho L, Pova P, Almeida E, Fernandes A, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11:R92.
27. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-772.
28. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-364.
29. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjala H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161:2709-2713.
30. Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician* 2006;35:513-517.
31. Lauritzen B, Lykkesfeldt J, Skaanild MT, Angen O, et al. Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Res Vet Sci* 2003;74:261-270.
32. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101-108.
33. Van der Meer, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26.



## Prevalencia de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados a la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México

Julio César Jasso Olivares,\* Alejandro Tovar Serrano,\* Juan Cuadros Moreno\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** conocer la prevalencia de prescripción de fármacos potencialmente inapropiados a pacientes  $\geq 65$  años del Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango como se definen en los criterios de Beers 2002.

**Materiales y método:** estudio observacional, retrospectivo y transversal en el que se evaluaron los expedientes de los pacientes  $\geq 65$  años que ingresaron a los servicios médicos y quirúrgicos durante el año 2010.

**Resultados:** la prevalencia de indicación de cuando menos un medicamento inapropiado fue de 41%. Lo más común fue prescribir un solo fármaco potencialmente inapropiado durante la hospitalización (38.7%) y con menor frecuencia tres fármacos potencialmente inapropiados al momento del egreso. Los medicamentos más comúnmente prescritos fueron: ketorolaco (59%), butilioscina (9.45%) y digoxina (4.5%). Los servicios quirúrgicos fueron los que más indicaron fármacos potencialmente inapropiados, de ellos: ortopedia (66.7%), seguido por cirugía (62%).

**Conclusiones:** la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados fue tan alta como la referida en la bibliografía internacional y mayor a la nacional. En general, sólo se indicó un fármaco potencialmente inapropiado y el ketorolaco fue el más prescrito. En los servicios quirúrgicos es donde se indicaron más medicamentos potencialmente inapropiados.

**Palabras clave:** anciano, fármacos potencialmente inapropiados, reacciones adversas al medicamento.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of potentially inappropriate medications (PIMs) in patients  $> 65$  years in the Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango (CHSD) as defined in the 2002 Beers criteria.

**Materials and methods:** observational, retrospective and transversal study where we evaluated the records of patients  $> 65$  years who were admitted to medical and surgical services in 2010.

**Results:** The prevalence of stating at least one inappropriate medication was 41%. The most common was to prescribe a single PIM was during hospitalization (38.7%) and less frequently three PIMs at discharge. The most commonly prescribed medications were: ketorolac (59%), scopolamine (9.45%) and digoxin (4.5%). Surgical services were the most reported PIMS. Of these orthopedics (66.7%), followed by surgery (62%).

**Conclusion:** The prescription of potentially inappropriate medications was as high as that reported in international literature and higher than the national average. In general, only a PIM was indicated, being the most prescribed ketorolac. Surgical services were most frequently prescribed PIMs.

**Key words:** Elderly, potentially inappropriate medications, adverse drug events.

\* Departamento de Medicina Interna. Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango.

\*\* Departamento de Medicina Interna. Centro Médico La Raza.

Correspondencia: Dr. Julio César Jasso Olivares. Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango. Durango 290, colonia Roma, México 06700, DF. Correo electrónico: julioresmisad@gmail.com  
Recibido: 23 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Jasso-Olivares JC, Tovar-Serrano A, Cuadros-Moreno J. Prevalencia del uso de medicamentos potencialmente inapropiados en la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México. Med Int Mex 2011;27(6):527-534.

www.nietoeditores.com.mx

Conforme una persona envejece, aumenta la probabilidad de la polifarmacia y, por lo tanto, el riesgo de sufrir los efectos adversos de los medicamentos.<sup>3,12</sup> Los pacientes geriátricos representan, aproximadamente, un quinto de la población de Estados Unidos y, sin embargo, es el grupo que consume un tercio de todos los medicamentos prescritos.<sup>4</sup>

Incluso, 30% de las personas hospitalizadas mayores de 65 años pueden sufrir leve toxicidad o algún problema relacionado con los medicamentos.<sup>6</sup> En general, los ancianos padecen mayor número de enfermedades y discapacidad

que la población joven, lo que da como resultado mayor número de prescripciones médicas en México y en el mundo.<sup>4</sup> Sin duda, la mayor parte de las prescripciones reduce la morbilidad y el riesgo de muerte en este grupo de edad. Sin embargo, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos cambia a medida que la población envejece, porque ésta tiene mayor probabilidad de riesgo desproporcionado de efectos adversos de los medicamentos.<sup>18,19</sup> Este riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos puede atribuirse a los cambios fisiológicos que el envejecimiento conlleva, como variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia, en comparación con adultos jóvenes.<sup>4,8,9</sup>

Los ensayos clínicos, por lo general, basan sus resultados en estudios donde los participantes tienden a ser sanos, con menos comorbilidades y en donde la población geriátrica está poco representada.<sup>16-19</sup> Una probable explicación de que los ancianos sufren eventos adversos relacionados con los medicamentos es la extrapolación de la información obtenida en los pacientes jóvenes a la población geriátrica.<sup>16</sup>

En 1991, Beers y colaboradores introdujeron criterios para las prescripciones médicas en pacientes ancianos,<sup>7</sup> en donde 13 especialistas, con un extensivo perfil farmacéutico y geriátrico, formularon un conjunto de 30 criterios para riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos.<sup>19,20</sup> De estos criterios, 19 se consideraron altamente perjudiciales en los pacientes geriátricos, por lo que se recomienda su omisión en las prescripciones. Así, también, 11 de estos criterios consideran algunas dosis, frecuencia y duración de la terapia farmacológica como inapropiada.<sup>19,20</sup> Como resultado, los criterios se revisaron en 1997 para aplicarse en todas las personas mayores de 65 años.<sup>19</sup> En el año 2002 los criterios se revisaron nuevamente, incluyéndose nuevas investigaciones, nuevos fármacos, e interacciones medicamento-enfermedad, y se estableció un nivel de severidad de los efectos adversos como bajo o alto (Cuadro 1).<sup>20</sup> Como resultado, los criterios de Beers son una herramienta útil en estudios de calidad de la prescripción a la población geriátrica.

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios similares, en donde se encontró que existen varias investigaciones cuyo propósito fue examinar la medicación potencialmente inapropiada usando los criterios de Beers para población geriátrica. Otro estudio realizado en un hospital de veteranos, Hajjar y su grupo mostraron que

a 44% de los pacientes hospitalizados se les administró un fármaco potencialmente inapropiado y a 18% se le prescribieron más de dos fármacos potencialmente inapropiados.<sup>18</sup> Estas investigaciones demuestran la necesidad de información y prevención en el caso de las prescripciones de fármacos potencialmente inapropiados. Una manera de regular las medicaciones en el hospital es realizar estudios retrospectivos periódicos, para proveer de información acerca de los patrones de uso de fármacos potencialmente inapropiados.

El porcentaje de fármacos potencialmente inapropiados prescritos varía de 12.6 a 50%, en donde la prevalencia más alta fue en un asilo de ancianos. De acuerdo con Lau y sus colaboradores, la prescripción de fármacos potencialmente inapropiados se asoció con aumento de 30% del riesgo de hospitalización y aumento de 21% de riesgo de muerte en el asilo.<sup>10</sup> A pesar de que la prevalencia de indicación de fármacos potencialmente inapropiados en la comunidad es generalmente menor que en los asilos, estos fármacos potencialmente inapropiados incrementan el riesgo de riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos. Simon y sus colaboradores encontraron que al menos 28% de la población geriátrica comunitaria había recibido, por lo menos, un fármaco potencialmente inapropiado entre el 2000 y el 2001.<sup>14</sup>

En un estudio retrospectivo de beneficiarios del Medicaid mayores de 60 años en el que se aplicó el criterio de Beers de 1997, se identificó que a 38% de los pacientes ambulatorios se les prescribió un fármaco potencialmente inapropiado y la indicación de dos fármacos potencialmente inapropiados ocurrió en 10%. Entre los medicamentos más prevalentes se encontraron: analgésicos, antihistamínicos, antidepressivos, relajantes musculares y oxibutina.<sup>13</sup> Otros estudios reportan que las benzodiazepinas son los fármacos potencialmente inapropiados más prescritos.<sup>14</sup>

Caterino y su grupo<sup>4</sup> examinaron las tendencias nacionales de Estados Unidos en prescripción de fármacos potencialmente inapropiados a pacientes geriátricos en un departamento de Urgencias y si esas indicaciones estaban justificadas con algún diagnóstico. En el estudio se utilizaron los criterios de Beers de 1997, y los resultados demostraron que los fármacos potencialmente inapropiados se administraron a 72% de la población geriátrica que ingresó al departamento de Urgencias; de los que 12% se consideró inapropiado según los criterios de Beers (1997) y 20% de los pacientes recibió más de un fármaco potencial-

	Inadecuadas siempre		Inadecuadas en ocasiones
Riesgo alto	Aceite mineral Amiodarona Amitriptilina Anfetaminas (excepto metilfenidato) Anorexígenos Anticolinérgicos y antihistamínicos Antiespasmódicos gastrointestinales Barbitúricos (excepto fenobarbital) Benzodiacepinas de vida media larga Clorpropamida Disopramida Doxepina Guanadrel Guanetidina	Indometacina Ketorolaco Meperidina Meprobamato Mesoridacina Metildopa Metiltestosterona Nitrofurantoína Orfenadrina Pentazocina Relajantes musculares y antiespasmódicos Tioridacina Ticlopidina Trimetobenzamida	Fluoxetina e ISRS AINE de vida media larga Benzodiacepinas de vida media corta Laxantes estimulantes  Metoclopramida
Riesgo bajo	Cimetidina Clonidina Ciclandelato Dipiridamol Doxazosina	Ergotamínicos Estrógenos orales Ácido etacrínico Isoxsuprina Propoxifeno	Digoxina (>0,125 mg/d excepto en arritmias) Sulfato ferroso (>325 mg/d) Reserpina (>0,25 mg/d) Bloqueadores de los canales de calcio

**Cuadro 1.** Criterios de identificación de medicamentos prescritos de manera inapropiada.

mente inapropiado. Entre los principales medicamentos se encontraron: prometazina, meperidina, dextropropoxifeno, hidroxicina, difenidramina y diazepam.<sup>4</sup>

Goulding, mediante los datos de las bases de estudios de Medical Care, evaluó a 13,003 pacientes geriátricos de 1995 al 2000. En ese estudio se encontró que 7.8% de los pacientes al menos tenían prescrito un fármaco potencialmente inapropiado, en donde los analgésicos fueron los más indicados.<sup>17</sup> Otro estudio realizado por Curtis y su grupo en 765,423 sujetos reportó que 21.1% de los pacientes mayores de 65 años recibieron 1 o más fármacos potencialmente inapropiados.<sup>16</sup>

En México se han realizado varios estudios de prevalencia de indicación de fármacos potencialmente inapropiados a población geriátrica, como en el Centro Médico ABC durante agosto de 2004; en donde se encontró 5% de indicación de fármacos potencialmente inapropiados, según los criterios de Beers. Ese porcentaje se elevó a 35% al aplicar los criterios de fármacos potencialmente inapropiados prescritos en dicho centro hospitalario.<sup>21</sup>

En el Instituto Nacional de Psiquiatría se realizó una investigación en pacientes con depresión mayor y se estableció una prevalencia de prescripción de fármacos po-

tencialmente inapropiados al momento del estudio de 56.4% (n=22) de pacientes que recibían clonazepam, seguidos por 25.6% (n=10) con lorazepam, 7.7% (n=3) con alprazolam y bromazepam, respectivamente, y un paciente con loflazepato de etilo (2.6%). Los principales diagnósticos fueron: trastorno de ansiedad 53.8% y trastorno de angustia.<sup>22</sup>

## MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo, observacional y transversal. El universo de estudio fueron todos los expedientes de pacientes  $\geq 65$  años de edad que estuvieron hospitalizados durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2010 en el Centro Hospitalario Sanatorio Durango. Para establecer el tamaño de la muestra se realizó una revisión del total de los expedientes de los pacientes  $\geq 65$  años que cumplieron los criterios de selección, que fueron egresados de los servicios médicos y quirúrgicos. Se reunieron 1,162 registros, de los que se estimó un cálculo del tamaño de muestra de al menos 253 expedientes, que se obtuvieron de forma aleatoria y se repartieron equitativamente entre los meses estudiados; el total fue de 26 expedientes por mes. De los expedientes clínicos se incluyeron todos los que

tenían información suficiente en los datos demográficos, servicio tratante y fármacos indicados en la hospitalización. Se excluyeron los expedientes clínicos en donde no se registró adecuadamente o no permitieron obtener más de 50% de los datos buscados. La información se obtuvo a partir de una hoja de recolección de datos, que se llenó con los datos de una muestra aleatoria de pacientes internados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Terapia Intensiva, Hemodinamia, Ginecología, Traumatología y Urgencias. La información se vació en una hoja de SPSS 17 y se procedió a realizar un análisis descriptivo de frecuencias simples y relativas así como medidas de tendencia central. Las principales variables estudiadas fueron: edad, género, servicio hospitalario, diagnóstico de ingreso, medicamentos potencialmente inapropiados, riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos, entre otros.

## RESULTADOS

Se registraron y evaluaron 253 pacientes. La media de edad fue de 77 años, con una desviación de  $\pm 7.36$  años, de los que 56% eran mujeres. El promedio de estancia hospitalaria fue de tres días con una desviación de  $\pm 5$  días, con un límite de 1 a 28 días.

La prevalencia de indicación de fármacos potencialmente inapropiados en el Centro Hospitalario Sanatorio Durango fue de 41% durante el periodo estudiado. Lo más frecuente fue prescribir un fármaco potencialmente inapropiado durante la hospitalización (38.7%), y con menor frecuencia tres o más fármacos potencialmente inapropiados. Al egreso, la frecuencia de fármacos potencialmente inapropiados disminuyó significativamente. Cuadro 1

Cuando se indicó un fármaco potencialmente inapropiado en 66% de las veces se trató de medicamentos de alto riesgo de acuerdo con los criterios de Beers. Sólo 34% se clasificaron como medicamentos de bajo riesgo. De los 148 fármacos potencialmente inapropiados identificados, hubo una justificación potencial en casi 90% de ellos. El promedio de fármacos potencialmente inapropiados por paciente fue de 1.02 con una desviación de  $\pm 0.67$  (de 1 a 5 medicaciones inapropiadas).

Los fármacos potencialmente inapropiados prescritos se enlistan en el Cuadro 2. Los medicamentos más comúnmente prescritos fueron: ketorolaco (59%), butilhioscina (9.45%) y digoxina (4.5%).

**Cuadro 1.** Prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados por situación de hospitalización

Prescripción PIMs	Hospitalización (%)	Egreso (%)
1 PIM	38.7	2.4
2 PIM	7.5	5.5
3 o mas PIMs	2.4	2.0

PIMs: medicamentos potencialmente inapropiados.

La prescripción durante la hospitalización fue diferente dependiendo del servicio tratante. Se identificó que los servicios quirúrgicos tuvieron mayor prevalencia de prescripción de fármacos potencialmente inapropiados. De ellos, los servicios con mayor prescripción fueron: ortopedia (66.7%), seguido por cirugía (62%) y en otros servicios por el número de pacientes no pudo determinarse a ciencia cierta su prevalencia. (Cuadro 3)

Entre las características de los pacientes que recibieron medicamentos potencialmente inapropiados, los principales motivos de ingreso fueron las enfermedades crónico-degenerativas, como: hipertensión arterial 31%, diabetes mellitus tipo 2, 22% e insuficiencia cardiaca 6.8%. (Cuadro 4)

Con respecto a los riesgos desproporcionados de efectos adversos a los medicamentos presentados durante la hospitalización su prevalencia fue de 2.7%, de ellos el delirio fue el evento más frecuente. (Cuadro 5)

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio permitieron estimar la prevalencia de los medicamentos potencialmente inapropiados, los fármacos más prescritos y los servicios más implicados en el Centro Hospitalario Durango. El dato más relevante fue la prevalencia de 41%. Esta cifra indica un comportamiento similar a lo estudiado en otros países. En una revisión efectuada por autores italianos encontraron que a nivel internacional la prevalencia en la prescripción de fármacos potencialmente inapropiados en población geriátrica hospitalizada variaba de 5.8 a 51.4%.<sup>23</sup> En otro estudio multicéntrico realizado en la India por Harugeri en el 2010, se encontró que la prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes hospitalizados fue de 23.5%.<sup>24</sup> Al compararlo con reportes nacionales, como el realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición en el 2008 por Ávila utilizando los criterios

**Cuadro 2.** Medicamentos potencialmente inapropiados prescritos durante la hospitalización de ancianos en el Centro Hospitalario Sanatorio Durango durante el año 2010

Medicamento	N	Frecuencia (%)
Ketorolaco	86	58.9
Butilhioscina	14	9.45
Digoxina	6	4.05
Moxifloxacino	4	2.7
Piroxicam	4	2.7
Ciprofloxacino	3	2.02
Sulfato ferroso	3	2.02
Alprazolam	2	1.35
Amiodarona	2	1.35
Clonazepam	2	1.35
Naproxeno	2	1.35
Nifedipino	2	1.35
Paroxetina	2	1.35
Amitriptilina	1	0.67
Amlodipino	1	0.67
Aspirina	1	0.67
Cetirizina	1	0.67
Ciclobenzapina	1	0.67
Citalopram	1	0.67
Clonixinato de lisina	1	0.67
Clorzoxadina	1	0.67
Diacepam	1	0.67
Fexofenadina	1	0.67
Ketoprofeno	1	0.67
Lorazepam	1	0.67
Metocarbamol	1	0.67
Metoclopramida	1	0.67
Verapamilo	1	0.67
TOTAL	148	100

**Cuadro 3.** Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados por servicio médico

	Registros	n PIM	(%)
Medicina Interna	141	39	27.7
Cirugía	50	31	62.0
Urgencias	24	12	50.0
Ortopedia	18	12	66.7
UTI	12	5	41.7
Otros	6	5	83.3
Total	251	104	100.0

PIM: medicamentos potencialmente inapropiados.

**Cuadro 4.** Prevalencia de diagnósticos de ingreso en pacientes que recibieron medicamentos potencialmente inapropiados

Diagnóstico	PIM(%)
Hipertensión arterial sistémica	31.1
Diabetes mellitus tipo 2	22.3
Fracturas	8.1
Insuficiencia cardiaca	6.8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5.4
Bloqueo aurículo-ventricular completo	4.1
Fibrilación auricular	4.1
Infarto agudo de miocardio	4.1
Infeción de vías urinarias	4.1
Insuficiencia renal crónica	3.4

PIM: medicamentos potencialmente inapropiados.

**Cuadro 5.** Eventos adversos a medicamentos presentados durante la hospitalización

Tipo de ADR	N:	Frecuencia (%)
Delirio	3	42.8
Estreñimiento	1	14.3
Dificultad respiratoria demandante de oxígeno	1	14.3
Insuficiencia renal crónica agudizada	1	14.3
Retención de orina	1	14.3
TOTAL	7	100

ADR: Eventos adversos a los medicamentos.

de Beers, se encontró una prevalencia de 25.8%<sup>25</sup> y de 35% en el Hospital ABC de la Ciudad de México en el 2004.<sup>21</sup> Si comparamos nuestra prevalencia con la de estos dos estudios nacionales, vemos que es mayor. Esto debe de tomarse en cuenta porque a mayor prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados, mayor es el riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos.<sup>14</sup> Así también, a mayor número de medicamentos potencialmente inapropiados mayor riesgo de efectos adversos y polifarmacia.

Nuestro estudio mostró que 38.7% de los pacientes en quienes se indicó un medicamento inapropiado, en general sólo fue uno, a quienes se le indicaron dos fue sólo en 7.5% durante el periodo de hospitalización. Onder y sus colaboradores, en el año 2005, encontraron que los pacientes con un medicamento potencialmente inapropiado tenían una asociación positiva con una razón de momios de 1.17 (IC

95%) y los que tuvieron dos tenían una razón de momios de 1.29 (IC 95%) de tener riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos durante su hospitalización y una razón de momios de mortalidad de 1.27, también durante su estancia.<sup>26</sup> Passarrelli y su grupo, en Brasil, en el año 2005, demostraron que en su población la prescripción de un solo medicamento potencialmente inapropiado, le confería una asociación positiva con razón de momios de 2.32 (IC 95%) de riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos.<sup>27</sup> Estos resultados son importantes porque en otro estudio realizado por Corsonello en Italia, en el año 2009, en una serie de casos de 506 pacientes, mostró que la coexistencia de un riesgo desproporcionado de efectos adversos a los medicamentos en pacientes con medicamentos potencialmente inapropiados se asociaba positivamente con un declive importante en la funcionalidad de los pacientes geriátricos, con pérdida de una de las actividades instrumentadas de la vida diaria con razón de momios de 7.8 (IC 95%) y con pérdida de tres actividades instrumentadas de la vida diaria con una razón de momios de 3.88 (IC 95%).<sup>28</sup> Es importante señalar la clara disminución de medicamentos potencialmente inapropiados al momento del egreso de los pacientes, lo que podría hablarnos de la mayor minuciosidad al egresarlos.

Al respecto, el medicamento potencialmente inapropiado prescrito con más frecuencia en nuestro estudio fue ketorolaco, un antiinflamatorio no esteroide (AINES) categorizado de alto riesgo. En segundo lugar fue butilhioscina (antiespasmódico gastrointestinal con potencia anticolinérgica) también considerado de alto riesgo y, por último, la digital (considerada de riesgo por acumulación de dosis). En otros estudios que han utilizado los criterios de Beers en pacientes hospitalizados se han obtenido prevalencias diferentes con respecto al tipo de fármacos. Egger y sus coautores, en Suiza en el año 2006, realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 800 pacientes mayores de 65 años de edad. Estos investigadores reportaron que los medicamentos potencialmente inapropiados más prevalentes fueron: amiodarona, benzodiazepinas de acción prolongada y los antiespasmódicos gastrointestinales, estos últimos, al igual que en nuestra población.<sup>29</sup> Un estudio italiano que utilizó los criterios de Beers de 1997 reclutó 5,734 pacientes con edad media de 79 años. Los autores de ese ensayo encontraron en pacientes hospitalizados que la ticlopidina, seguida de la digoxina y la

amitriptilina fueron los fármacos más prescritos. Ellos encontraron como reacciones adversas más comunes las alteraciones cognitivas, el aumento en puntaje de Charlson y el incremento en el número de días de hospitalización, hecho semejante a lo visto en nuestra población, en donde el delirio fue el principal efecto adverso.<sup>30</sup> Por último, en el estudio que se efectuó en México, en el Instituto Nacional de la Nutrición, los medicamentos potencialmente inapropiados con mayor frecuencia de indicación fueron las benzodiazepinas.

En el Centro Hospitalario Sanatorio Durango se encontraron disparidades en cuanto al servicio de atención; hay servicios como: ortopedia, cirugía general, hemodinamia, entre otros que prescriben con mayor frecuencia medicamentos potencialmente inapropiados. Las revisiones internacionales han tratado de identificar los servicios con mayor frecuencia de medicamentos potencialmente inapropiados. En Estados Unidos se realizó un estudio para identificar los factores de riesgo por prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados, que reclutó 493,791 pacientes, de los que 49% había recibido al menos un medicamento potencialmente inapropiado durante la hospitalización. Al realizarse el análisis de los factores de riesgo para esa indicación, se encontró entre los servicios médicos que los cardiólogos (48%) son los que más prescripciones inapropiadas realizan y en menor proporción los médicos geriatras (24%), teniendo como punto intermedio los tratados por médicos internistas (33%).<sup>31</sup> En el estudio mencionado del Hospital de Nutrición se comparó la frecuencia de medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes seguidos por un equipo de geriatría y los que no, sin importar si su motivo de hospitalización fue médico o quirúrgico. Los pacientes que fueron seguidos por un médico geriatra recibieron una prescripción menor de medicamentos potencialmente inapropiados que quienes no fueron vistos por médicos geriatras (19.5 vs 35.3%  $p = < 0.01$ ). Al hacer un análisis de regresión logística identificaron que los pacientes vistos por especialistas diferentes a un geriatra, tienen un riesgo hasta tres veces mayor de recibir un medicamento potencialmente inapropiado (razón de momios 2.59 IC 95%,  $p < 0.01$ )

Por lo que se refiere a las comorbilidades de nuestro estudio, la enfermedad crónica asociada con más frecuencia al uso de un medicamento potencialmente inapropiado fue la hipertensión arterial (31.1%), seguida por la diabetes mellitus (22.3%) y las fracturas (8.1%). Un estudio

prospectivo, observacional, efectuado en 507 pacientes, mostró que la hipertensión arterial fue la enfermedad más comúnmente asociada con la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados (41%), seguido de las enfermedades cardiovasculares, como: insuficiencia cardíaca (36%), diabetes mellitus (14%), fibrilación auricular (12%) y enfermedad vascular cerebral (10%). Nuestro estudio mostró similitudes con este trabajo.<sup>32</sup>

Determinar si un medicamento es potencialmente inapropiado para la salud de un anciano por medio de los criterios de Beers es justificable porque con los datos obtenidos consideramos factible su aplicación en nuestros pacientes geriátricos para minimizar posibles efectos adversos en dicha población. Existen otras recomendaciones que se pueden utilizar para minimizar las prescripciones inapropiadas, como el sometimiento de las prescripciones al comité de farmacovigilancia, ofrecer recomendaciones escritas al médico o la utilización de tablas con interacciones farmacológicas. En el Centro Hospitalario Sanatorio Durango contamos con un comité de farmacovigilancia que permite informar al médico, vigilar y evitar la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados.

También es factible la capacitación sobre los medicamentos potencialmente inapropiados y criterios de Beers 2002 en nuestro personal médico, comenzando y estimulando a los servicios que mayores prescripciones inapropiadas tuvieron. Otra de las estrategias a utilizar son los carteles con mensajes clave y listas de medicamentos para recordar a los médicos los que son potencialmente inapropiados principales y los más recetados en el Centro Hospitalario Sanatorio Durango. También es posible realizar recetarios que al reverso tengan recordatorios de los medicamentos potencialmente inapropiados al momento de hacer una prescripción. Una de las estrategias utilizadas en Estados Unidos es la capacitación al personal de farmacia en los criterios de Beers, para que ubiquen los principales medicamentos potencialmente inapropiados y que sean un filtro al momento del egreso del paciente.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de indicación de al menos un medicamento potencialmente inapropiado a pacientes geriátricos hospitalizados en nuestro centro hospitalario es similar a lo

reportado en la bibliografía internacional. La prevalencia fue mayor a lo referido en la bibliografía nacional. La frecuencia de medicamentos potencialmente inapropiados en el Centro Hospitalario Sanatorio Durango es mayor en el momento de la hospitalización que cuando son egresados los pacientes. Los antiinflamatorios no esteroides fueron los fármacos más indicados, seguidos por la digoxina y los antiespasmódicos gastrointestinales. Debemos resaltar que los servicios que más prescriben medicamentos potencialmente inapropiados son los quirúrgicos. Por eso son a los que debemos de invitar y estimular para evitar la indicación de medicamentos potencialmente inapropiados y, por lo tanto, disminuir los riesgos desproporcionados de efectos adversos a los medicamentos, que puedan causar desenlaces desfavorables en nuestra población geriátrica.

## REFERENCIAS

1. Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):1001-1011.
2. Levy HB, Marcus E, Christen C. Beyond the Beers Criteria: a comparative overview of explicit criteria. *Annals of Pharmacotherapy* 2010;44(12):1968-1975.
3. McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156(3):385-391.
4. Caterino JM, Emond JA, Camargo CA. Inappropriate medication administration to the acutely ill elderly: a nationwide emergency department study, 1992-2000. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1847-1855.
5. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1531-1536.
6. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and Ageing* 2008;37(1):96-101.
7. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005;293(11):1348-1358.
8. Gray SL, Hedrick SC, Rhinard EE, Sales AE, et al. Potentially Inappropriate Medication Use in Community Residential Care Facilities. *Ann Pharmacother* 2003;37(7):988-993.
9. Bonk ME, Krown H, Matuszewski K, Oinonen M. Potentially inappropriate medications in hospitalized senior patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(12):1161-1165.
10. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165(1):68-74.
11. Spore DL, Mor V, Larrat P, Hawes C, Hiris J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health* 1997;87(3):404-409.

12. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2825-2831.
13. Rigler SK, Jachna CM, Perera S, Shireman TI, Eng ML. Patterns of potentially inappropriate medication use across three cohorts of older Medicaid recipients. *Ann Pharmacother* 2005;39(7-8):1175-1181.
14. Simon SR, Chan KA, Soumerai SB, et al. Potentially inappropriate medication use by elderly persons in US Health Maintenance Organizations, 2000-2001. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(2):227-232.
15. Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1934-1939.
16. Curtis L, Ostbye T, Sendersky V, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1621-1625.
17. Goulding M. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004;164(3):305-312.
18. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(9):1518-1523.
19. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716-2724.
20. Kaufman MB, Brodin KA, Sarafian A. Effect of prescriber education on the use of medications contraindicated in older adults in a managed Medicare population. *J Manag Care Pharm* 2005;11(3):80-86.
21. García-Zenón T, y col. Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación. *Med Int Mex* 2005;21:188-197.
22. Minaya O, y col. Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiacepinas en adultos mayores. *Salud Mental* 2009;32(5).
23. Corsonello A, Pranno L, Garasto S, et al. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs Aging* 2009(Suppl. 1): 31-39.
24. Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med* 2010;3:186-191.
25. Ávila R, García E, Gutierrez L, et al. Geriatric medical consultation is associated with less prescription to potentially inappropriate medication. *JAGS* 2008;9: 1778-1779.
26. Onder G, Landi F, Liperoti R, et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:453-459.
27. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;22(9):767-777.
28. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, et al. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; (6):1007-1014.
29. Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: Comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging* 2006;23:823-837.
30. Onder G, Landi F, Cesarin M, Gambassi G, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Europ J Clinic Pharmacol* 2003;2:157-162.
31. Rothberg M, Pekow P, Liu F, Kroc B, Brennan M, et al. Potentially inappropriate medication used in hospitalized elders. *Journal of Hospital Medicine* 2008;2:91-102.
32. Gallegher P, Barry P, Ryan C, Hertigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and Ageing* 2008;37:96-101.
33. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts M. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly. *Drugs Aging* 2009;26(12):1013-1028.



## Tendencias en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Visión del especialista

Héctor Eloy Tamez-Pérez,\* Dania Lizet Quintanilla-Flores,\* Mayra Ivonne Hernández-Coria,\*\*  
Lucrecia Ceja-Barrera,\*\* María Dolores Gómez-de-Ossio\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** hoy en día, la diabetes mellitus tipo 2 representa un grave problema de salud por su elevada prevalencia, diagnóstico tardío y complicaciones crónicas que implican mayor morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** determinar las tendencias en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por parte de un grupo de médicos especialistas.

**Material y método:** estudio observacional, descriptivo, transversal realizado mediante una encuesta no validada a 28 médicos internistas de diversas instituciones públicas y privadas. Se recolectaron: datos demográficos, tipo de institución en la que trabajan, procedimientos diagnósticos y de control de la diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban con mayor frecuencia en su práctica clínica diaria.

**Resultados:** la distribución por sexo fue 8 (29%) mujeres y 20 (71%) hombres. El promedio de edad fue de  $47 \pm 10$  años. Siete (25%) de los especialistas pertenecían a alguna institución privada, 9 (32.1%) a institución pública y 12 (42.9%) a ambas. Para el diagnóstico 15 (54%) refirió utilizar dos o más métodos. De los 13 médicos restantes, 9 (32%) prefiere utilizar la determinación de glucosa en ayuno, 3 (11%) HbA1c, y 1 (4%) curva de tolerancia a la glucosa. En el control glucémico, 9 (32%) médicos refirieron utilizar dos o más métodos, 13 (46%) sólo HbA1c, 4 (14%) glucosa en ayunas y 2 (7%) glucemia posprandial. Ninguno de los entrevistados utiliza la determinación de glucosa al azar.

**Conclusiones:** es necesario fomentar, mediante la educación médica continua, la estandarización en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a la variabilidad identificada.

**Palabras clave:** diabetes tipo 2, tendencias, diagnóstico, control glucémico.

### ABSTRACT

**Background:** Today, type 2 diabetes mellitus is a serious health problem because of its high prevalence, late diagnosis and chronic complications involving greater morbidity and mortality.

**Objective:** The purpose of this study was to determine the preferences in diagnosis and follow-up of diabetic patients by a group of medical specialists according to international criteria.

**Methods:** We performed an observational cross-sectional study applying an unvalidated eight-item survey to internal medicine physicians from public and private institutions, collecting demographic data, type of institution where they work, number of years practicing medicine, and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) diagnostic procedures and control methods most frequently used in their clinical practice.

**Results:** We applied a total of 28 surveys. Distribution by gender was 8 (28%) women and 20 (72%) men. Average age was  $47 \pm 10.4$  years. The average number of years practicing medicine was  $21 \pm 11$ . For diagnosis, 13 (46%) prefer a single method: 9 (32%) fasting glucose, 3 (11%) HbA1c and 1 (4%) glucose tolerance test with a 75 g dose, and 15 (54%) of the specialists use two or more. For follow-up, the preferences were the following: 19 (68%) prefer only one method: 13 (46%) use HbA1c, 4 (14%) fasting glucose and 2 (7%) postprandial glucose, and 9 (32%) prefer two or more methods.

**Conclusions:** The variability that exists with regard to the diagnosis and follow-up of patients with DM reflects the importance of promoting training for specialists about these criteria.

**Key words:** type 2 diabetes; preferences; diagnosis; glycemic control.

\* Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey NL, México.

\*\* Universidad Juárez del estado de Durango.

\*\*\* Unidad Médica de Alta Especialidad número 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, México.

Correspondencia: Dr. Héctor Eloy Tamez Pérez. Calle Dr. Aguirre Pequeño s/n colonia Mitras Centro. Monterrey 64460 NL, México.

Correo electrónico: hectorloytamez@aol.com

Recibido: 4 de julio, 2011. Aceptado: octubre, 2011

Este artículo debe citarse como: Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Hernández-Coria MI, Ceja-Barrera L, Gómez-de-Ossio MD. Tendencias en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Visión del especialista. Med Int Mex 2011;27(6):535-538.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**E**n la actualidad, la diabetes mellitus tipo 2 representa un grave problema de salud por su elevada prevalencia, diagnóstico tardío y complicaciones crónicas que llevan a mayor morbilidad y mortalidad. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, México mostró una prevalencia nacional en adultos de 20 y más años de edad de 7.5% y en 2006 la prevalencia para el mismo grupo aumentó a 14.4%. Pasó a ser la primera causa de muerte en México con un crecimiento de 31.7 a 70.8 defunciones por 100,000 habitantes entre 1970 y 2008.<sup>1</sup>

Su tratamiento siempre se ha calificado como un gran reto porque implica múltiples aspectos en la toma de decisiones educativas (médico y paciente) y de recursos institucionales.<sup>2</sup> Las recomendaciones actuales incluyen intervenciones en el escrutinio, diagnóstico y acciones terapéuticas que tengan un efecto favorable en el desenlace de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que deben estar soportadas por una evidencia sólida. Sin embargo, en nuestras decisiones existen preferencias individuales, personales, comorbilidades y factores psicosociales que pueden modificar nuestras metas y objetivos.<sup>2</sup>

El control glucémico adecuado disminuye la incidencia y progresión de enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2, más aún si éste se realiza en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>3,4</sup> Durante décadas se ha utilizado ampliamente la determinación de las concentraciones séricas de glucosa como método estándar de diagnóstico; la glucosa de ayuno y la prueba de tolerancia son los más empleados. Una recomendación reciente del uso de la HbA1c no sólo como evaluación crónica de control metabólico, sino como método diagnóstico adicional supone una nueva estrategia.<sup>2,3</sup> Ninguna de las pruebas tiene una concordancia del 100% por lo que se recomienda repetir las o combinarlas para que el diagnóstico sea preciso.

Hace poco surgió el concepto de glucosa promedio esperada (eAG) que correlaciona las concentraciones de HbA1c en términos de mg/dL para facilitar la comprensión y comunicación entre el médico y su paciente.<sup>5,6,7</sup>

El objetivo de este estudio es determinar las tendencias en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes diabéticos por parte de un grupo de médicos especialistas en Medicina Interna.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal realizado mediante una encuesta no validada a médicos internistas de diversas instituciones públicas y privadas que acudieron a una de las sesiones mensuales de educación médica continua de su especialidad en Monterrey, NL, en el año 2010.

Previo consentimiento verbal, se les aplicó un cuestionario de ocho reactivos de opción múltiple, en el que se recolectaron datos demográficos (edad y sexo), tipo de institución en la que trabajan (pública, privada o ambas), años de ejercicio de la medicina, procedimientos diagnósticos y de control de diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban con mayor frecuencia en su práctica clínica diaria. Además, se incluyeron dos preguntas en las que se identificaba si conocían el término eGA (glucosa promedio esperada) y si éste les era de alguna utilidad. Para la evaluación del diagnóstico y para el control se utilizaron las recomendaciones aceptadas internacionalmente por la Asociación Americana de Diabetes.<sup>2</sup>

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 19. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados. Las variables continuas se presentan en promedio con desviación estándar.

## RESULTADOS

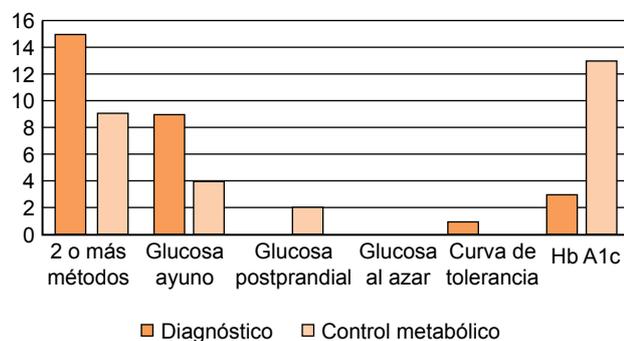
Se aplicaron 28 encuestas; la distribución por sexo fue 8 (29%) mujeres y 20 (71%) hombres. El promedio de edad fue de 47±10 años. Siete (25%) de los especialistas pertenecían a alguna institución privada, 9 (32.1%) a institución pública y 12 (42.9%) a ambas. El promedio de años ejerciendo la medicina fue 22 ± 11 años. (Cuadro 1)

La Figura 1 muestra la distribución en preferencias de diagnóstico y control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Para el diagnóstico, más de la mitad refirió utilizar dos o más métodos. La glucosa al azar y la glucosa postprandial no se consideraron útiles para sus decisiones. En el control metabólico, 32% médicos refirieron utilizar dos o más procedimientos, 46% solo HbA1c, 14% glucosa en ayunas y 7% glucemia posprandial. Ninguno de los entrevistados utiliza la determinación de glucosa al azar. El 39% de los especialistas respondió que sí conocía el acrónimo eAG, y todos consideraron que les ayuda en el seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus.

**Cuadro 1.** Características demográficas

Variable	N= 28 (%)
Sexo	
Femenino	8 (29)
Masculino	20 (71)
Edad (años)	47 ± 10*
Tipo de consulta	
Privada	7 (25)
Pública	9 (32)
Ambas	12 (43)
Tiempo de ejercicio de la medicina (años)	22 ± 11*

\*Datos presentados en media y desviación estándar



**Figura 1.** Tendencias en el diagnóstico y control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2

## DISCUSIÓN

El proceso de diagnóstico y tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 implica múltiples aspectos que afectan la toma de decisiones para un tratamiento adecuado. Desarrollar e implantar un modelo de atención integral de la enfermedad que incluya: fomentar la educación continua autónoma y proporcionar los recursos apropiados y sostenibles, debería ser un enfoque prioritario en todos los sistemas de salud, planteando metas específicas y mecanismos de evaluación de resultados.<sup>2</sup>

En la actualidad se acepta que los objetivos prioritarios deben incluir modificaciones en la conducta para facilitar un efecto favorable en los cambios del estilo de vida (responsabilidad individual del pacientes) e intervención farmacológica, no sólo para el control de la glucosa sino también para otras comorbilidades, como: hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia. Deben existir proce-

dimientos que incluyan registros de información clínica personalizada y estandarizada, con algoritmos y metas para clasificación de individuos con riesgo de morbilidad. Además, deben efectuarse procesos de colaboración con grupos de trabajo multidisciplinario y guías clínicas basadas en la evidencia y acordes con los recursos y necesidades particulares. Todo esto aseguraría una práctica clínica de calidad, que es un privilegio que aún no es universal en nuestra población.<sup>2</sup>

De los métodos de diagnóstico recomendados, nuestros resultados muestran que la mayoría utiliza la glucemia de ayunas, que sigue siendo la prueba más simple, fácil, barata y reproducible para el tamizaje en personas asintomáticas.<sup>2,4</sup> Posteriormente, la mayoría lo confirma con la medición de la HbA1c que, como método diagnóstico, hace poco se aceptó, a pesar de los problemas metodológicos planteados.<sup>8,9</sup> Llama la atención que el patrón de referencia, es decir, la medición de la glucosa dos horas poscarga, es muy poco utilizada a pesar de los beneficios que proporciona como factor de riesgo cardiovascular.<sup>4</sup> La medición al azar de la glucosa prandial y posprandial es una determinación poco utilizada, sobre todo por su variabilidad y poca sensibilidad.<sup>2,10</sup>

El control metabólico aceptado incluye determinaciones de glucosa de ayuno, posprandial y HbA1c. Esta última es uno de los indicadores clínicos más fidedignos de riesgo de complicaciones crónicas vasculares y neurológicas y, por lo tanto, se considera uno de los métodos de referencia para evaluar la calidad del cuidado de la diabetes.<sup>3,5,10</sup> En nuestro estudio, la tendencia de los médicos fue utilizar la HbA1c sola o en combinación con otros métodos; sin embargo, no es universal y ésta pudiera ser una de las causas contribuyentes a la inercia clínica observada en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus.

Los estudios observacionales indican que la glucosa posprandial juega un papel decisivo en la fisiopatología de la diabetes mellitus, precede a la aparición de la hiperglucemia en ayunas y se considera un factor independiente de riesgo cardiovascular.<sup>11,12</sup> Éste puede modificarse mediante programas para prevención primaria y secundaria. A pesar de este conocimiento, nuestro estudio demuestra la poca utilidad que se le confiere.

La glucosa promedio esperada (eAG) es un dato proporcionado por un estudio internacional patrocinado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Fe-

deración Internacional de Diabetes (IDF) para establecer la asociación matemática entre HbA1c y glucosa sérica.<sup>5</sup> A partir del año 2009 la ADA recomienda a los médicos y laboratorios clínicos de los diversos países utilizarla porque permite evaluar la HbA1c en términos de concentraciones promedio de glucosa en mg/dL durante los tres meses previos a la consulta; también facilita la comprensión de los pacientes acerca del control de su diabetes.<sup>5</sup> A pesar de los esfuerzos por la actualización continuada en diabetes, son pocos los especialistas de nuestra encuesta que lo conocen.

Se ha observado que la competencia que el médico muestre ante esta enfermedad se relaciona directamente con el mejor control metabólico y, en consecuencia, con disminución de las complicaciones crónicas, a pesar de que en muchas ocasiones esta enfermedad no se considera jerárquicamente importante, incluso por el médico con algún posgrado.<sup>13</sup>

En México, los estudios encaminados a explorar el papel de la competencia y las actitudes del personal médico han puesto de manifiesto que a pesar de que la diabetes mellitus tipo 2 es reconocida como un problema de salud importante, carecemos de un modelo educativo integral.<sup>13,14</sup> Esta necesidad ya fue identificada por nuestro Colegio, por eso ha publicado guías de consenso, realizado cursos de actualización en temas relacionados en los diferentes foros. Además, las escuelas de medicina, en pregrado y posgrado están implantando programas de capacitación dentro del currículo.

Nuestro trabajo tiene como fortaleza, que demuestra las estrategias por parte de un grupo de especialistas en la atención de la diabetes mellitus tipo 2, identificando áreas de oportunidad para su tratamiento integral y cotidiano. Aceptamos que existen múltiples debilidades inherentes al diseño, porque es un estudio observacional, descriptivo, mediante un instrumento no validado. Para mayor fortaleza es necesario validar el cuestionario, involucrar un tamaño de muestra mayor y a grupos de trabajo con objetivos similares.

En conclusión, es necesario fomentar la estandarización en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a la variabilidad en las tendencias identificadas. También es imprescindible implantar estrategias de educación médica continua, actualizadas,

efectivas y cuantificables en la capacitación del médico, y con un beneficio en los pacientes con diabetes mellitus.

### Agradecimientos

Este trabajo fue aceptado para presentarse en cartel en la Vigésima Reunión Anual y Congreso Clínico 2011 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) en San Diego, California.

### REFERENCIAS

1. Vázquez-Martínez J, Mercadillo-Pérez M, Celis-Quintal J. Demanda de atención médica por diabetes mellitus en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:225-231.
2. Association AD. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34:S11-S61.
3. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin a1c. *JAMA* 2006;295:1688-1697.
4. Monnier L, Colette C. Target for glycemia control: Concentrating on glucose. *Diabetes Care* 2009;32:S199-204.
5. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the a1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-1478.
6. Dib J. Estimated average glucose: A new term in diabetes control. *Ann Saudi Med* 2010;30:85.
7. Sacks D. Correlation between hemoglobin a1c (hba1c) and average blood glucose: Can hba1c be, 2007.
8. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin a1c. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:439-445.
9. Phillips PJ, Phillipov G. A1c—frequently asked questions. *Aust Fam Physician* 2005;34:663-667.
10. Herman W, Fajans S. Hemoglobin a1c for the diagnosis of diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:37-41.
11. Cavalot F, Petrelli A, Travesa M, Bonomo K, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: Lessons from the san luigi gonzaga diabetes study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91:813-819.
12. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: The epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-2114.
13. Rodríguez-Moctezuma R, Magdaleno-Tobías M, Munguía-Miranda C, Hernández-Santiago J, Casas-de la Torre E. Factores de los médicos familiares asociados al control glucémico de sus pacientes con diabetes mellitus. *Gac Méd Mex* 2003;139:112-117.
14. Sabido Siglher M, Viniestra Velázquez L. Competencia y desempeño clínicos en diabetes. *Rev Invest Clin* 1998;50:211-216.



## Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes

Cristian Yuriana González,\* Norma López Ruiz,\*\* Jaime Carranza Madrigal\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la disfunción endotelial es la primera etapa de la aterosclerosis. Su causa se relaciona con cambios en el estilo de vida, entre otros el consumo de alimentos industrializados ricos en carbohidratos y grasas saturadas.

**Objetivo:** evaluar el efecto en la función endotelial del consumo de donas y leche industrializada en jóvenes estudiantes de Medicina de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**Pacientes y método:** estudio transversal y prospectivo efectuado en 31 jóvenes voluntarios de la Facultad de Medicina de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Se evaluaron 17 mujeres y 14 hombres, con edad de  $21.6 \pm 1.8$  años, peso de  $70.2 \pm 18.0$  kg y talla de  $1.6 \pm 0.08$  m. Se les realizó evaluación clínica de la función endotelial antes y a las 2 y 4 horas posteriores a la ingestión de cuatro donas y 250 mL de leche industrializada. En la evaluación se midió la presión arterial diastólica en la arteria radial, con un equipo semiautomático Omron Hem-601, con una medición de control basal, a los 2, 5 y 7 minutos posteriores a la oclusión arterial e hiperflujo experimental en la arteria humeral. En ayuno se evaluaron las concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre a las 2 y 4 h posteriores al desayuno experimental.

**Resultados:** la función endotelial descendió a las 2 y, especialmente, a las 4 horas de haber ingerido el desayuno. Las concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre permanecieron estables en ayunas y a las 2 y 4 horas después del desayuno, sin llegar a hipertrigliceridemia ni hiperglucemia.

**Conclusiones:** el consumo de donas y leche industrializadas como desayuno disminuye la función endotelial, potencialmente propiciadora de aterosclerosis, sin elevación significativa en las concentraciones de glucosa ni triglicéridos, lo que sugiere que son otros componentes, quizá el tipo de grasa, de estos alimentos lo que lleva a la disfunción endotelial.

**Palabras clave:** donas, función endotelial, leche.

### ABSTRACT

**Background:** Endothelial dysfunction is the first stage of atherosclerosis, this has been associated with changes in the lifestyle of our population as is the consumption of processed foods rich in carbohydrates and saturated fats.

**Objective:** To evaluate the effect on endothelial function of donuts and milk industrialized in young medical students from the Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**Patients and method:** We included 31 young volunteers from the Medicine School of Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo in a transversal and prospective study, 17 women and 14 men, aged  $21.6 \pm 1.8$  years, with a mean weight of  $70.2 \pm 18.0$  kg and height of  $1.6 \pm 0.08$  m were assessed. Subjects underwent clinical evaluation of endothelial function before and after 2 and 4 hours of eating four donuts and 250 ml of processed milk. The evaluation measured the diastolic blood pressure (DBP) in the radial artery with a semiautomatic Omron Hem-601, a control measurement of baseline and at 2, 5 and 7 minutes after arterial occlusion and flow-dependent dilation of the brachial artery. We assessed concentrations of triglycerides and glucose (glucose) levels of fasting and at 2 and 4 h after breakfast experimental.

**Results:** There was a decrease in endothelial function at two and especially at 4 hours of eating breakfast. The glucose and triglycerides concentrations were stable in blood at fasting and 2 and 4 hours after breakfast, without reaching hypertriglyceridemia or hyperglycemia.

**Conclusions:** The consumption of industrial milk and donuts for breakfast causes a decrease in endothelial function the first step of atherosclerosis, without any significant elevation in the levels of glucose and triglycerides, suggesting that other component, probably the type of fat of these foods leads to endothelial dysfunction.

**Key words:** donuts, endothelial function, milk.

\* Unidad Académica de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa.

\*\* Clínica Médica Universitaria, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

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

electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: 19 de agosto 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Yuriana-González C, López-Ruiz N, Carranza-Madrigal J. Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes. Med Int Mex 2011;27(6):539-545.

**E**l endotelio es una estructura única en el organismo humano que hace 30 años se consideraba un recubrimiento pasivo que permitía el paso de células y moléculas al interior de los tejidos vecinos. En la actualidad se sabe que desempeña una serie de funciones específicas en el organismo que determinan la vida y muerte del organismo animal, considerándose como un órgano vital para éste porque interviene en procesos de salud y enfermedad.<sup>1</sup> La disfunción endotelial coexiste en eventos que desencadenan estados patológicos en el ser humano.<sup>2</sup> La evaluación clínica de la función endotelial es una forma temprana de medir la repercusión de ciertos factores de riesgo que tienen como punto final la aterosclerosis, asociada con enfermedades crónicas, como: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemias, padecimientos que incrementan la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares. Diversos estudios demuestran que el consumo de ciertos alimentos modifica la función endotelial,<sup>3,4,5</sup> sobre todo de alimentos que resultan benéficos desde el punto de vista nutricional.<sup>6-9</sup> Por esto es importante la evaluación del efecto de los alimentos industrializados, cada vez más consumidos, en la función endotelial, que se altera en etapas tempranas de la aterosclerosis. Este trabajo tiene como objetivo la evaluación clínica de la función endotelial antes y después de consumir un desayuno con donas y leche industrializadas, ricas en grasa vegetal, en estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y prospectivo efectuado en 31 voluntarios jóvenes sanos de la Facultad de Medicina de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo con las características señaladas en los Cuadros 1 y 2.

Al cabo de cinco minutos de reposo en decúbito supino se midió la presión arterial en la muñeca derecha, en por lo menos dos ocasiones hasta estabilizar la presión arterial diastólica y evitar que existiera una diferencia mayor de 4 mmHg entre dos mediciones consecutivas. Posteriormente, se ocluyó la arteria humeral al ejercer presión con el brazalete del presímetro mercurial a un nivel de 60 mmHg por arriba de la presión arterial sistólica. La oclusión permaneció durante cinco minutos, luego se procedió a desinflar el brazalete para restablecer el flujo arterial. Por

segunda vez se midió la presión arterial diastólica a los dos, cinco y siete minutos después de liberar la oclusión arterial. Se realizaron tres mediciones de la función endotelial, y se tuvo como evaluación control la medición de la presión arterial y de la función endotelial en ayunas de al menos ocho horas en los sujetos, al término de la primera medición se les daba de desayunar un paquete de Donas Bimbo azucaradas y 250 mL de leche NutriLeche para acompañar las donas y completar el desayuno, las características nutricionales de esos alimentos se muestran en el Cuadro 3. A las dos y cuatro horas de haber consumido el desayuno se volvía a repetir el mismo procedimiento.

Para la evaluación clínica de la función endotelial se utilizó un esfigmomanómetro electrónico semiautomático marca Omron HEM-601 de muñeca y un esfigmomanómetro de mercurio convencional para las maniobras de oclusión arterial, siguiendo la técnica de evaluación clínica sugerida.<sup>10</sup>

Se tomaron al azar muestras de sangre a cinco de los sujetos del total de jóvenes estudiados, tres mujeres y dos hombres, para realizarles medición de triglicéridos en sangre, en ayuno de 12 horas y a las 2 y 4 horas después de consumir el desayuno. El método utilizado fue mediante la hidrólisis enzimática con lipasas. El indicador es una quinoneimina formada a partir de peróxido de hidrógeno, 4-amino-ferazona y 4 clorofenol bajo la influencia catalítica de la peroxidasa.

También se determinó al azar la concentración de glucosa en sangre a cuatro sujetos del total de jóvenes estudiados, dos mujeres y dos hombres en ayuno de ocho horas y a las dos y cuatro horas después de consumir el desayuno. El método utilizado fue enzimático mediante el uso de las enzimas hexocinasa UV y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Para el análisis estadístico se utilizó la estadística descriptiva con la media aritmética como medida de tendencia central; las medidas de dispersión fueron: desviación estándar, error estándar y rango. Se realizó la prueba t de Student, de dos colas y pareada para comparar una variable en dos condiciones experimentales. Como respuesta positiva para el método clínico se consideró la reducción de la tensión arterial diastólica en la sumatoria, obtenida de las diferencias en dicha medición a los dos, cinco y siete minutos postoclusión en relación con el control, mientras que la sumatoria de 0 o positiva se consideró una respuesta negativa o de disfunción endotelial.

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

Sexo	n	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	Cintura (cm)	Etapas del ciclo menstrual	Tabaco	Alcohol	Café
Muestra Total	31	21.67±1.88	70.44±18.33	1.66±0.08	25.35±5.74	88.21±14.15	17 mujeres	11 fuman	18 beben	23 toma
Mujeres	17	21.17±1.28	62.98±15.29	1.6±0.05	24.63±5.93	87.06±11.80	Primera mitad: 6 Segunda mitad: 10	5	7	13

**Cuadro 2.** Clasificación según el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura

Clasificación	Índice de masa corporal			Clasificación	Circunferencia de cintura		
	Muestra total	Mujeres	Hombres		Muestra total	Mujeres	Hombres
Bajo peso	2	0	2	CC Normal	11	5	6
Peso normal	12	9	3	Obesidad abdominal	19	11	8
Sobrepeso	3	1	2	<b>IMC:</b> peso/talla <sup>2</sup>			
Obesidad	13	6	7	<b>CC:</b> Mujeres ≤80 cm hombres ≤90 cm			

**Cuadro 3.** Características del desayuno consumido para la evaluación de la función endotelial

Donas azucaradas Bimbo	Leche entera NutriLeche
Contenido neto: 105 g	Contenido neto: 250 ml
Energía: 116 Kcal por pza (4 pzas)	Energía: 145 Kcal por porción
Información nutrimental:	Información nutrimental:
Cantidad por porción:	Cantidad por porción:
Contenido energético: 116 Kcal/487 KJ	Contenido energético: 145 Kcal/612 KJ
Grasas (lípidos): 5.3 g	Carbohidratos (HC): 13.7 g
Colesterol: 18.9 mg	Lípidos: 7.5 g
Sodio: 186 g	Proteínas: 5.5 g
Carbohidratos (HC): 15.3 g	Sodio: 210 mg
Proteínas: 1.7 g	Calcio: 205 mg (25.6% IDR)
Ácido Fólico: 6% (IDR)	Vitamina B5: 0.84 mg
Calcio: 5% (IDR)	Hierro: 0.75 mg (5.0% IDR)
Ingredientes: harina de trigo (glucosaten) adicionada con niacina (vitamina B3), hierro, cinc, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), ácido fólico (vitamina B9), grasa vegetal, azúcar, dextrosa, leche descremada en polvo, fructosa, yema de huevo, pirofosfato, ácido de sodio, bicarbonato de sodio, harina preparada [almidón de trigo pregelatinizado, emulsificantes (mono y diglicéridos, lecitina de soya), harina de soya, enzimas y goma xantana], fosfato monocálcico, aceite vegetal, mono y diglicéridos de ácidos grasos, carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, carbagenina, sal yodada, conservadores (ácido sórbico, propionato de sodio), saborizante artificial, nuez moscada, vitaminas y minerales (vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, hierro) y colorantes artificiales (amarillo 5, rojo 40).	Vitamina B2: 0.58 mg (34% IDR)
	Vitamina B1: 0.23 mg (15.3% IDR)
	Vitamina A: 167 µg Equivalentes de Retinol (16.7% IDR)
	Vitamina D: 1.87 µg
	Vitamina B12: 0.61 µg (30.5% IDR)
	Ingredientes: leche de vaca, leche descremada, sólidos de leche, grasa vegetal, mono y diglicéridos de ácidos grasos, carragenina, goma guar, citrato de sodio, fosfatos disódico, vitamina B5, sulfato de hierro, riboflavina, tiamina, vitamina a, vitamina d, vitamina B12. contiene un mínimo de 22g/L de proteína de leche, grasa vegetal de 22g/L mín. y grasa butírica 8g/L máx. contiene 7.5 µg de vitamina d y 668 µg equivalentes de retinol (vitamina A)/L.

## RESULTADOS

En el Cuadro 4 se muestran los valores de la presión arterial diastólica obtenidos durante la medición de la función endotelial en condiciones basales y a las 2 y 4 horas des-

pues de consumir el desayuno; en todas las mediciones se tomaba la presión arterial diastólica antes de la oclusión y a los 2, 5 y 7 minutos después de la liberación del flujo sanguíneo. Se aprecia que la evaluación a las dos horas muestra diferencias significativas en la presión arterial

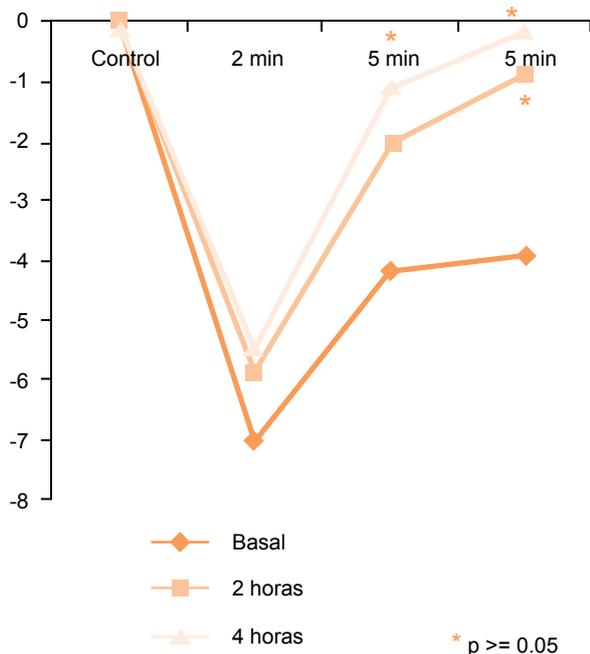
**Cuadro 4.** Promedio y desviación estándar de las mediciones de la presión arterial diastólica de control sin estímulo endotelial y posterior a isquemia e hiperflujo arterial humeral (mmHg)

Tiempo	0	2'	5'	7'
Basal	68.27±5.22	61.22±6.80	64.06±6.10	64.35±6.99
2 horas	62.29±6.46*	56.41±7.51*	60.22±8.03*	61.38±6.75*
4 horas	62.74±6.46	57.16±6.55*	61.61±5.95*	62.61±6.74

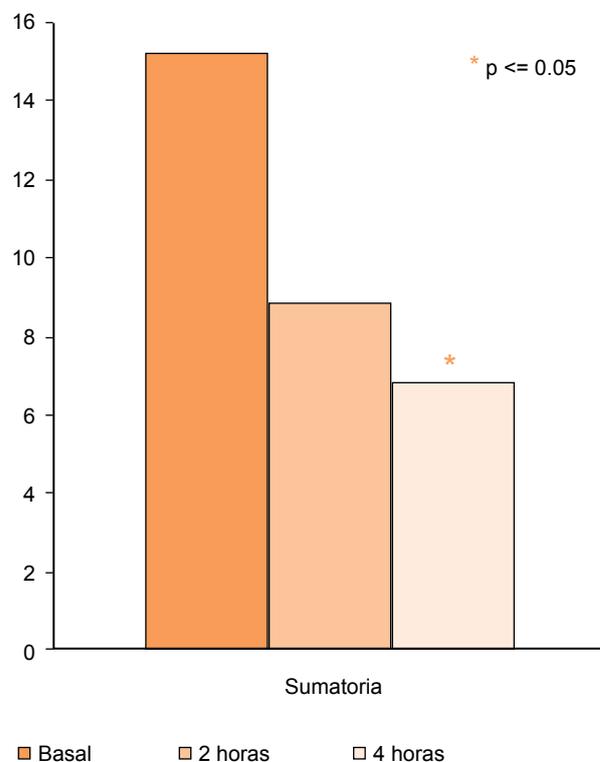
\* p < 0.05 vs Basal

diastólica en todos los tiempos evaluados en comparación con el control basal. Sin embargo, a las cuatro horas la presión arterial diastólica es sólo significativamente diferente a los 2 y 5 minutos después de la liberación del flujo sanguíneo respecto a los valores obtenidos en las mediciones basales.

En la Figura 1 se observan los deltas respecto a la presión arterial diastólica en el tiempo 0 de las mediciones de la presión arterial diastólica antes y a las 2 y 4 horas posteriores al consumo del desayuno. En la medición a las dos horas después de consumir el desayuno se encontró una reducción significativa de la respuesta endotelial a los siete minutos de haber liberado la arteria. Sin embargo, a las cuatro horas de haber consumido el desayuno se observan descensos significativos a los 5 y 7 minutos de la medición.



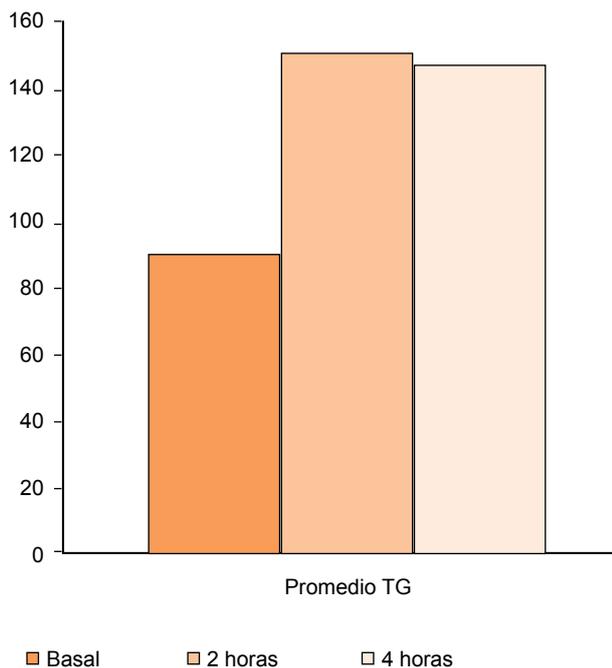
**Figura 1.** Diferencias de la presión arterial diastólica en mmHg respecto al tiempo 0.



**Figura 2.** Sumatoria de las diferencias de la presión arterial diastólica en mmHg basal, y a las 2 y 4 horas después de consumir el desayuno.

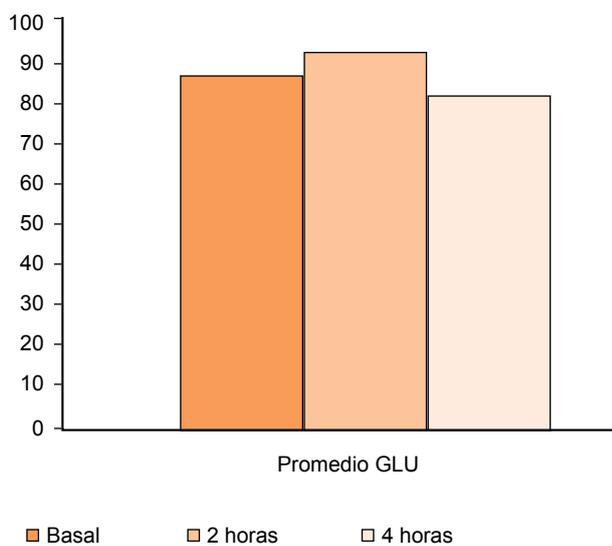
En la Figura 2 se muestra la sumatoria de las diferencias de la presión arterial diastólica respecto al tiempo 0, en condiciones basales y a las 2 y 4 horas después de consumir el desayuno. A las cuatro horas de haber ingerido el alimento la función endotelial ha disminuido significativamente después de consumir el desayuno.

En la Figura 3 se muestra cómo la concentración de triglicéridos en sangre en el control basal se encuentra en niveles normales y que a las 2 y 4 horas de consumir el desayuno hay una elevación de estos en la sangre pero no llega a ser hipertrigliceridemia (>150 mg/dL).



**Figura 3.** Concentraciones de triglicéridos (mg/dL) antes y a las 2 y 4 h de consumir el desayuno.

En la Figura 4 se muestra cómo las concentraciones de glucosa en sangre en el control basal se encuentran en niveles normales y a las 2 y 4 horas de consumir el desayuno hay una elevación de estos en la sangre pero no llega a ser hiperglucemia (>100 mg/dL).



**Figura 4.** Concentraciones de glucosa (mg/dL) en sangre basal y a las 2 y 4 horas de consumir el desayuno.

## DISCUSIÓN

El método de evaluación clínica de la función endotelial utilizado tiene como factores de error los que pueden modificar la medición de la presión arterial diastólica; sin embargo, ha demostrado sensibilidad de 72.4% y especificidad de 40.9% respecto al método de referencia utilizado de manera convencional con ultrasonido Doppler,<sup>11</sup> que muestra de manera exacta la función vasomotora endotelial.<sup>12</sup> La medición ecosonográfica de la arteria humeral posterior al estímulo mecánico del endotelio, se considera una prueba objetiva, reproducible y confiable de la función de este órgano; además, existe una estrecha relación de que la función endotelial de la arteria humeral es muy parecida a la de las arterias coronarias.<sup>13</sup>

Diversos estudios muestran relación de diferentes alimentos y la función endotelial, algunos parecen ser benéficos para el endotelio y producen mejor respuesta vasomotora del mismo; la pauta marcada por estos alimentos indica la clasificación de grupos de alimentos que previenen el deterioro del endotelio y, por ende, la aparición de aterosclerosis. Dentro de este grupo están: nueces, frutas y verduras, comidas ricas en carbohidratos complejos, comidas ricas en carbohidratos, grasas y proteínas y bebidas como el té y el vino tinto, así como nutrimentos específicos como ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales. Sin embargo, también se ha visto que una comida rica en grasas provoca disfunción endotelial,<sup>14</sup> sin que existan datos de estudios de alimentos industrializados ricos en carbohidratos simples y grasas saturadas, que determinen el efecto que pudieran tener sobre el endotelio vascular.

La principal causa de la aparición de la aterosclerosis es la mala dieta que, aunada al sedentarismo, provoca obesidad, hipertensión, dislipidemias y diabetes. El consumo de alimentos industrializados altamente energéticos así como las comidas ricas en grasas muestran una fuerte relación con eventos cardiovasculares que son la complicación final de la aterosclerosis. La evaluación clínica del endotelio, en respuesta a las donas Bimbo y la Leche NutriLeche mostró disminución de la función endotelial, especialmente a las cuatro horas de haber sido consumidos, lo que indica que una dieta rica en alimentos industrializados modifica la función del endotelio y, en algunos casos, puede llevar a disfunción endotelial. Sin embargo, los resultados de este estudio no indican qué nutrimento o nutrimentos en específico puedan ser los

causantes de la disfunción y deja abierto el hecho de conocer cuál es el componente de estos alimentos que modifica la vasodilatación del endotelio o si simplemente es la llegada de alimentos ricos en carbohidratos y grasas a la circulación lo que provoca tal efecto.

La relación entre elevación de triglicéridos y glucosa en sangre después de consumir un desayuno rico en grasas y azúcares simples con la función endotelial ha sido tema de controversia;<sup>15</sup> diferentes estudios muestran que después de una comida rica en grasas viene una elevación de los triglicéridos en sangre y que estos son los principales factores para la aparición de aterosclerosis por provocar hipertrigliceridemia y acumulación de triglicéridos en las arterias; pero aún así existen estudios que indican lo contrario. Los resultados de este estudio muestran que los triglicéridos, efectivamente, se elevan después del consumo de alimentos industrializados pero estos no llegan a cifras tan elevadas como para diagnosticar hipertrigliceridemia, lo que indica que por lo menos en sujetos jóvenes sin hipertrigliceridemia, más que el incremento en las concentraciones de triglicéridos es el tipo de grasas en el alimento lo que causa la disfunción endotelial. De la misma manera existen datos en la bibliografía que después de una comida rica en azúcares simples la glucosa en sangre se eleva y se almacena en forma de triglicéridos en el organismo y como punto final tiene la aterosclerosis o algún padecimiento no reversible. Sin embargo, podemos observar que en este reporte la glucosa mostró un comportamiento similar al de los triglicéridos, es decir, también después de ingerir alimentos industrializados hubo elevación de la glucosa en sangre, lo que sugiere nuevamente que más que el incremento en las concentraciones de glucosa pudiera ser el tipo de carbohidratos simples presentes en el alimento lo que causa la disfunción endotelial.

Es necesario realizar estudios con un método más exacto de medición de la función endotelial y a más largo plazo, para determinar la verdadera repercusión que los alimentos industrializados tienen en el riesgo cardiovascular de sujetos sanos y de los que ya tienen otros factores de riesgo.

## CONCLUSIONES

El método clínico de evaluación de la función endotelial es sencillo, no invasivo y fácil de implantar, además de no tener un alto costo y poderse realizar de manera ge-

neralizada en humanos. El consumo de Donas Bimbo y Leche NutriLeche como desayuno disminuye la función endotelial, por lo que sugiere que pueden ser alimentos propiciadores de aterosclerosis sin provocar ni hipertrigliceridemia ni hiperglucemia. Se requieren más estudios que avalen las consecuencias de los alimentos en el endotelio y que marquen la pauta para el desarrollo de menús que incluyan grupos de alimentos benéficos para el endotelio vascular.

## REFERENCIAS

1. Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1998; Función Endotelial Vascular; Boletín Ciencia, Vino y Salud, Proyecto Ciencia, Vino y Salud, Programa Bases de las Enfermedades Crónicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, 1999; 3:1-4.
2. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006; 5:4-18.
3. Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, et al. Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: crossover controlled study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:923-928.
4. Buscemi S, et al. Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *European Journal of Clinical Investigation* 2009;39:1365-2362.
5. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, Kulunski JP, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension* 2008;51:376-382.
6. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, et al. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005;81(Suppl):298S-303S.
7. Tushuizen ME, Nieuwland R, Rustemeijer C, Hensgens BE, et al. Elevated endothelial microparticles following consecutive meals are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *American Diabetes Association* 2007;30:728-730.
8. Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, et al. Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart* 2004;90:1485-1486.
9. Brock DW, Davis CHK, Irving BA, Rodriguez J, et al. A high-carbohydrate, high-fiber meal improves endothelial function in adults with the metabolic syndrome. *American Diabetes Association* 2006;29:2313-2315.
10. Carranza-Madrigal J, Sánchez-Contreras LF. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. *Med Int Mex* 2005; 21:171-175.
11. Jaubert-Millat J, Sánchez-Contreras LF, Morales-García VH, Carranza-Madrigal J. Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* 2006;22:479-483.

12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-265.
13. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769-1775.
14. Cardona F, Tinahones FJ. Relación entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis. De la práctica a la clínica. *Nutrición Clínica en Medicina* 2008;2(1):1-11.
15. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short and long term Simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211-1218.

# Cardispan\*

## INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

CARDISPAN® Levocarnitina Solución Inyectable.  
Solución Oral 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, errores innatos 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, desnutrición 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 (aquemias miocárdica aguda y crónica; infarto del miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, miocardioclerosis, 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 hipercatabólicas como sepsis, quemaduras, cirugía y traumatismos mayores, hipertiroidismo, embarazo, cardiomiopatías secundarias al uso de antidepresivos tricíclicos, ácido valproico o antineoplásicos), (4) Alteraciones metabólicas y endocrinas (diabetes mellitus, cetacidosis diabética, hiperlipoproteinemia, obesidad endógena, hipotiroidismo, hipopituitarismo, 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 exógena, 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 GENERO:** 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 ó 3 dosis, pero puede incrementarse o reducirse según la respuesta clínica y criterio del médico. En general, en adultos se administran de 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 desnutridos, prematuros, neonatos y niños de bajo peso al nacer, la presentación de CARDISPAN® Solución pediátrica al 10% es la idonea. En medicina del deporte, obesidad endógena y pacientes en rehabilitación o acondicionamiento físico, se aconseja utilizar CARDISPAN® Tabletas masticables. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION 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 60 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 comprimible 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 Regs. Núms. 509M89 SSA 509M89 SSA, 037M93 SSA

Laboratorios Grossman, S.A. Calzada de Tlalpan No. 2021 04040 México, D.F.

\*Marca registrada

**Bibliografía:**

(1) Rahbar AR, Shahrhooseini R, et al. Effect of L-carnitine on plasma glycoemic and lipidic profile in patients with type II diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:592-596 (2) Malaguerra 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) Derosa G, Arrigo F.G., et al. The Effect of L-Carnitine on Plasma Lipoprotein(a) Level in Hypercholesterolemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2003; 25:1429-1439 (4) Anuradha C. L-Carnitine: implications in the treatment of the metabolic syndrome and Type 2 diabetes. *Expert Reviews Endocrinol. Metab* 2008; 3(6):777-783 (5) Amari M, Harsi C, et al. Free Fatty Acids Regress the GLUT4 Gene Expression in Cardiac Muscle via Novel Response Elements. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 41(26):34796-34795 (6) Poorobbas A, Faltah F, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetic women with and without complications. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61:892-895 (7) Mingrone G. Carnitine in Type 2 Diabetes. *Annals New York Academy of Sciences* 2004; 1033:99-107

# Firac Plus\*

Clorhidrato de pargoverina + Clonixinato de lisina

Clonixinato de Lisina y Clorhidrato de Pargoverina  
Tabletas e inyectable Analgésico / Antiespasmódico

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Firac® Plus tabletas: Cada tableta contiene:  
Clonixinato de lisina 125 mg  
Clorhidrato de pargoverina 10 mg  
Excipiente cbp 1 tableta

Firac® Plus inyectable: Presentación dual:

Cada ampolla de Firac® contiene:  
Clonixinato de lisina 100 mg  
Vehículo cbp 2 mL  
Cada ampolla de Plus® contiene:  
Clorhidrato de pargoverina 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, piórico, 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:** Dismenorea funcional, tensión premenstrual, espasmos de las trompas, procesos anexiales dolorosos, así como dolores espásticos en el puerperio. Vías biliares: Diquesias biliares, espasmos del esfínter de Oddi, colecistitis, 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 beneficio 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 GENERO:

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 RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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 pargoverina tiene una DL50 por vía oral de 640 mg/kg en ratas. La asociación de clonixinato de lisina con clorhidrato de pargoverina 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 VIA 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 ampollas 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 SOBREDOSIFICACION 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 pargoverina.

Firac® Plus inyectable: Caja con 3 ampollas de Firac® con 100 mg de clonixinato de lisina en 2 mL; y 3 ampollas de Plus® con 7.5 mg de clorhidrato de pargoverina 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

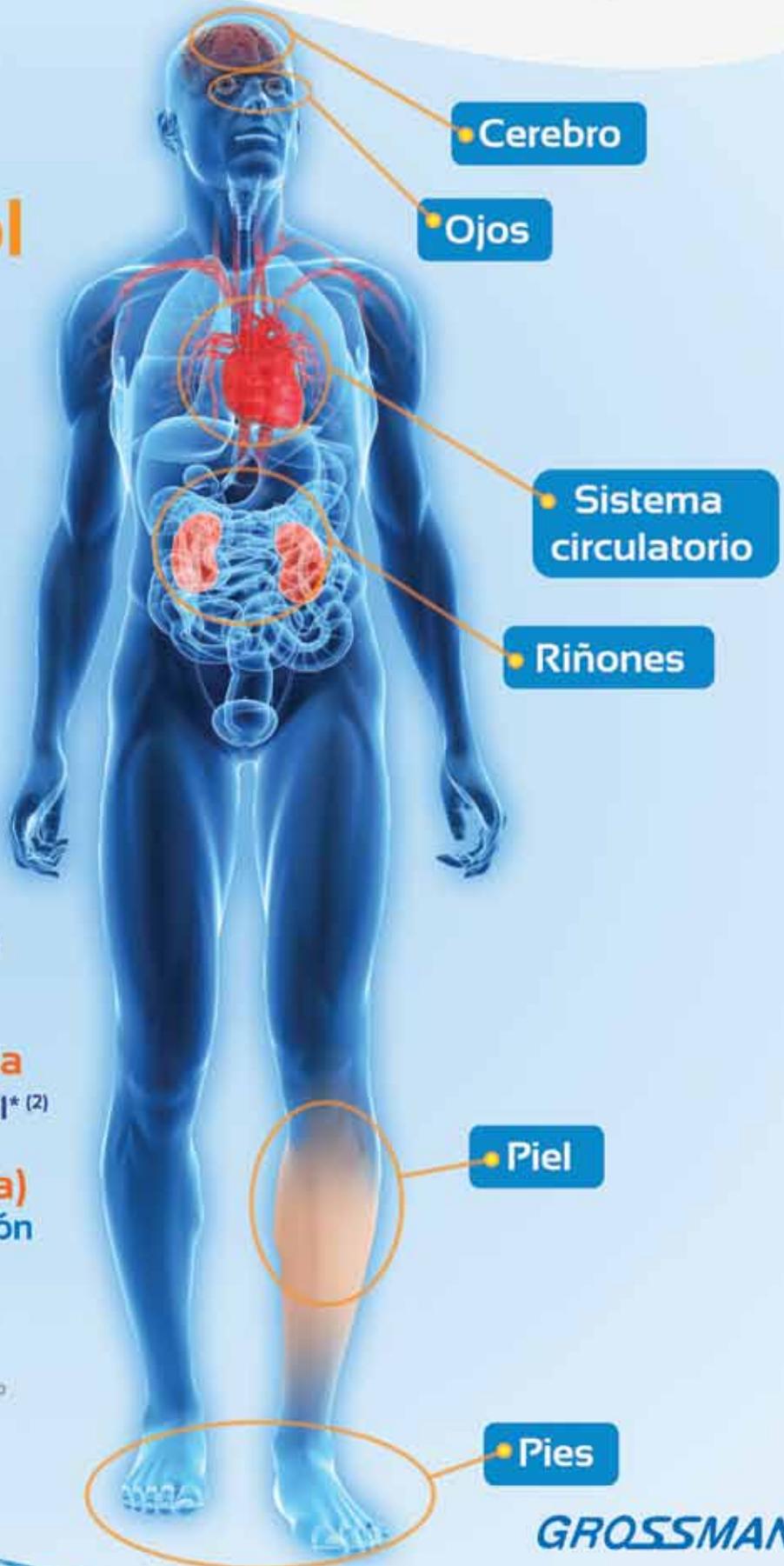
No. de Aviso: 093300203A1091

GROSSMAN\*

GROSSMAN\*

# Cardispan\*

## Mejor control de la diabetes



## DISMINUYE

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

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

GROSSMAN\*

# Firac Plus\*

**Rápido y  
Selectivo**



**Contra el  
dolor visceral**

# Bedoyecta\* Tri



**Eficacia  
comprobada  
contra el  
desgaste físico**

*GROSSMAN\**

# Yurelax\*

## Terapia de inicio En Síndrome Doloroso

FIBROMIALGIA

CONTRACTURA  
MUSCULAR

- Eficacia clínica desde las primeras dos semanas

- Garantía de eficacia clínica

- Alivia la fatiga matutina

- Mejora el sueño

- Menor número de puntos dolorosos

- Rápido inicio de acción

- Yurelax\* acelera la recuperación hasta en 1 día

- Facilita la recuperación al mejorar los síntomas acompañantes

Mejora las funciones motoras en la actividad diaria

GROSSMAN\*

# Bedoyecta\* Tri

Hidroxicobalamina, Tiamina y Piridoxina

## BEDOYECTA\* TRI

Hidroxicobalamina, vitaminas B1 y B6

Solución inyectable

Antineurítico y Hematopoyético

**FÓRMULA:** Cada jeringa contiene:

Hidroxicobalamina	10,000 µg
Vitamina B1	100 mg
Vitamina B6	50 mg
Vehículo, c.t.p.	2 ml

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Bedoyecta\* Tri está indicada en la prevención y tratamiento de la deficiencia de las vitaminas de la fórmula. Bedoyecta\* Tri es de utilidad en el tratamiento de neuritis y polineuritis de origen nutricional, diabético, alcohólico y tóxico por el uso de fármacos. También puede utilizarse en el beriberi alcohólico, encefalopatia de Wernicke, neuralgias y neuropatías periféricas, cefálica, parálisis facial, neuralgia postherpética y en algunos trastornos del metabolismo como la acidosis diabética. Bedoyecta\* Tri cubre el incremento de los requerimientos vitamínicos del complejo B que demandan aquellas situaciones que cursan con aumento de la utilización de energía. Se utiliza en la terapia de la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12.

**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:** Las vitaminas son elementos esenciales en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos al actuar como coenzimas. Bedoyecta\* Tri contiene tres vitaminas del complejo B que actúan como coenzimas en diferentes funciones metabólicas. Hidroxicobalamina (vitamina B12): tiene acción anabólica y es esencial para el crecimiento y nutrición, reproducción y maduración celular, hematopoyesis, producción de células epiteliales, síntesis de nucleoproteínas y mielina. Como componente de varias coenzimas, la vitamina B12 es importante en la síntesis de ácidos nucleicos, influencia la maduración celular y el mantenimiento de la integridad del tejido nervioso; la hidroxicobalamina tiene propiedades antilípicas. Por vía intramuscular, la hidroxicobalamina alcanza concentraciones en sangre más duraderas y por tanto, acción más prolongada que la cianocobalamina; ello permite la administración espaciada de hidroxicobalamina de una a dos veces por semana, en lugar de inyecciones diarias que se requieren con cianocobalamina. Se une a proteínas plasmáticas y se distribuye principalmente a hígado, médula ósea y placenta. Se almacena en hígado, unida a las lipoproteínas transcobalamina I y II. Es excretada en la bile pero tiene un recambio enterohepático. Se excreta por filtración glomerular. Tiamina (vitamina B1) es una coenzima esencial para el metabolismo de los carbohidratos que da lugar a la producción de energía. Se combina con el ATP para formar profosfato de tiamina, también conocida como cocarboxilasa, coenzima que participa en la descarboxilación del ácido pirúvico y alfa-cetoglutarato. La tiamina ejerce una acción fisiológica antineurítica y desintoxicante en el sistema nervioso e interviene en la síntesis del mediador neuronal acetilcolina. La tiamina se distribuye en todos los tejidos; la concentración más alta se encuentra en hígado, cerebro, riñón y corazón. La tiamina se metaboliza en el hígado y se han identificado varios metabolitos amariños en el hombre; la excreción sin cambios es mínima o nula, salvo en casos de sobredosificación. Piridoxina (Vitamina B6) interviene como coenzima en diversas reacciones del metabolismo de vitaminas y aminoácidos, así como en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. En el metabolismo proteico, participa en la descarboxilación de los aminoácidos, conversión del triptófano a niacina o a serotonina β-hidroxiptamina, desaminación, transaminación y transulfuración de aminoácidos. En el metabolismo de carbohidratos, es responsable de la ruptura de glucógeno a glucosa-1-fosfato. La vitamina B6 regula el metabolismo de los ácidos glutámico y gamma-aminobutírico (GABA), que son importantes en el funcionamiento cerebral. La vitamina B6 se almacena principalmente en hígado, músculo y cerebro. Alimenta la placenta y normalmente la concentración en el feto es 5 veces mayor que la concentración materna. La piridoxina se convierte a fosfato de piridoxal en los eritrocitos. Las formas principales de la vitamina en sangre son piridoxal y fosfato de piridoxal. El piridoxal es degradado a ácido 4-piridóico en el hígado y secretado en la orina.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Policitemia vera. Embarazo, lactancia, recién nacido.

**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Debido a que el producto contiene alcohol bencílico en el vehículo, no debe administrarse durante el embarazo, lactancia ni recién nacidos.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La administración de este producto puede producir reacciones tales como rash cutáneo, náusea, vómito y en ocasiones choque anafiláctico en personas susceptibles.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La piridoxina puede actuar como antagonista de la levodopa e interfiere con hidralazina, cicloserina, isoniazida, fenobarbital, fenitoina, penicilamina, cloranfenicol, aminoglucósidos, colchicina, preparados a base de potasio de liberación prolongada, digoxina y diuréticos ahorradores de potasio.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** La piridoxina puede dar resultados falsos positivos en la determinación de uricógeno.

**PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** La falta de respuesta a la vitamina B12 como hematopoyético puede deberse a condiciones asociadas como infección, uremia, uso de fármacos supresores de la médula ósea (cloranfenicol) e hipofunción concomitante de hemo o ácido fólico. Las vitaminas de Bedoyecta\* Tri no han mostrado ser carcinogénicas, mutagénicas, teratogénicas o tener efectos sobre la fertilidad.

**DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Intramuscular profunda. La dosis media es de una a dos jeringas por semana o de acuerdo con las indicaciones médicas, dependiendo de la severidad del caso.

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Dadas las características hidrosolubles de las vitaminas y que no existe un sitio de acumulación en el organismo, la sobredosis de vitaminas del complejo B sería rápidamente eliminada por vía renal y/o secreciones corporales. En caso de presentarse reacciones de hipersensibilidad tipo I, debe suspenderse de inmediato su uso.

**PRESENTACIÓN:** Caja con 5 jeringas de cristal con 2 ml en envase de bampa y 5 agujas desechables.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conservarse en lugar fresco.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se debe al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos.

Laboratorios Grossman, S.A. Calz. de Tlalpan No. 2021, 04040, México, D.F.

\*Marca Registrada. Reg. Núm. 94847 S.S.A. IPPA Núm. FYAR-404167/PM09

### Referencias:

1. Roimcher S, de Azevedo MN, Pereira J. Comparative study of the effects of hydroxycobalamin. Hospital Rio de Janeiro, Brazil 1970; 78(2): 371-81.
2. Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy. Acta Neurologica Taiwanica. 2005; 14(2): 48-54.
3. Freeman A. Hydroxycobalamin versus cyanocobalamin. Journal of the Royal Society of Medicine 1996; 89:658.
4. Zimmerman M, Barlaszyk GO, et al. Antinociceptive properties of pyridoxine. Annals of the NY Academy of Sci. 1990;565 (1): 218-30.
5. Mooney S, Leuendorf JE. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules 2009; 14(1): 329-351.
6. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica 7ª. Ed. Ateneo Editorial. Argentina 1986. 1051.

No. de Aviso: 103300203AD106

# Yurelax\*

Ciclobenzaprina

Cápsulas

Relajante muscular

**FÓRMULA:**

Cada cápsula contiene:

Ciclobenzaprina clorhidrato..... 10 mg

Excipiente c.t.p..... 1 cápsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Yurelax\* está indicado en el espasmo muscular agudo y/o secundario a trauma localizado o asociado a radiculopatía cervical o lumbosacra, osteoartritis degenerativa y otros cuadros del aparato locomotor con contracción muscular acompañante. Yurelax\* es especialmente útil en fibrositis (fibromialgia) 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, hipersensibilidad al fármaco, embarazo, lactancia.

**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

Los estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos, con dosis superiores a 20 veces la dosis terapéutica en humanos, no han revelado efectos adversos durante la gestación; sin embargo, no existen pruebas clínicas en humanos, por lo que Yurelax\* debe usarse durante el embarazo sólo si está claramente indicado. 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 mareos. Ocasionalmente debilidad, fatiga, disnea, náuseas, parestesias, mal sabor de boca, visión borrosa, insomnio, taquicardia, cefalea, estreñimiento. Excepcionalmente retención urinaria, erupciones cutáneas de origen alérgico, confusión, ataxia, migraña, temblor.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

Yurelax\* puede disminuir el efecto antihiperlipémico de la gemfibrozil. Puede potenciar la toxicidad de los depresores del SNC y de los anticolinérgicos. La administración concomitante de Yurelax\* e inhibidores de la MAO puede producir crisis hipertensivas, si previamente se han estado administrado estos fármacos; se recomienda, dejar intervalo de 14 días antes de iniciar el tratamiento con Yurelax\*. No deben ingerirse bebidas alcohólicas cuando se está en tratamiento con Yurelax\*.

**PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

Yurelax\* debe usarse con precaución en pacientes con retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado o presión intraocular elevada, epilepsia, insuficiencia hepática o renal e hipertensión. Debido a que Yurelax\* 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. No hay datos que indiquen carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis o efectos sobre la fertilidad.

**DOSES Y ADMINISTRACIÓN:**

Oral. La dosis habitual es una cápsula (10 mg) tres veces al día, con un rango de 20 y 40 mg diarios, en dosis fraccionadas. La dosis máxima no debe exceder de 60 mg diarios. El período de tratamiento no debe ser superior a tres semanas.

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No se conocen los signos y síntomas de la intoxicación con Yurelax\*, pero podrían ser similares a los relacionados con la intoxicación por antidepresivos tricíclicos. El tratamiento de estos casos es sintomático y de soporte; se recomienda el vaciado 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:**

Yurelax\* cápsulas; Caja con 30 cápsulas de 10 mg de ciclobenzaprina.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Este producto es de empleo delicado. No se debe al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

IPFR: GEAR-203817/R2000

Reg. Núm. SSA: 254M2000 SSA

Laboratorios Grossman, S.A.

Calz. de Tlalpan No. 2021

04040, México, D.F.

\*Marca Registrada.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Bianchi M., Evaluation of cyclobenzaprine for skeletal muscle spasm of local origin. Clinical Evaluation of FLEXERIL (cyclobenzaprine HCl/MSD). May 1978.
2. Borenstein D., Korn S. Efficacy of a Low-Dose Regimen of Cyclobenzaprine Hydrochloride in Acute Skeletal Muscle Spasm: Results of Two Placebo-Controlled Trials. Clinical Therapeutics. 2003; 25 (4): 1056-1073.
3. Wyatt Aiken D. Cyclobenzaprine in the treatment of acute skeletal muscle spasm of local origin. Clinical Evaluation of FLEXERIL (cyclobenzaprine HCl/MSD). May 1978.
4. Cimolai N. Cyclobenzaprine: a new look at an old pharmacological agent. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2009;2(3):255-263.
5. Santandrea S., Montrone F. A Double-blind Crossover Study of two Cyclobenzaprine Regimens in Primary Fibromyalgia Syndrome. The Journal of International Medical Research.1993;21:74-80.

Aviso: 113300203A0146.



## Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos

Nallely Haydee Flores Leal,\* Alberto F Rubio Guerra,\*\* Saúl Huerta Ramírez\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el índice tobillo-brazo menor de 0.09 es un marcador de enfermedad vascular periférica y un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Actualmente y a pesar de que la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos, no se evalúa el riesgo-beneficio cardiovascular de los medicamentos hipoglucemiantes orales.

**Objetivo:** comparar el efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos.

**Material y método:** ensayo clínico controlado efectuado en 68 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, normotensos, divididos en dos grupos. En uno se inició tratamiento con glibenclamida (36 pacientes) y en otro con repaglinida (32 pacientes), se agregó metformina cuando fue necesario. En ambos grupos se determinaron: índice tobillo-brazo, glucosa en ayuno y perfil de lípidos al inicio y a los tres meses de seguimiento.

**Resultados:** el 43% del grupo de estudio eran mujeres, la media de edad 52.66 años. En cada grupo 25 pacientes recibieron combinación con metformina. El índice tobillo-brazo con glibenclamida aumentó de 1.17 a 1.19 ( $p=0.4764$ ) y con repaglinida de 1.16 a 1.21 ( $p=0.1338$ ). Aunque el incremento del índice tobillo-brazo fue mayor con repaglinida, la diferencia no fue significativa ( $p=0.0786$ ). La hemoglobina glucosilada con glibenclamida disminuyó de 9.19 a 8.29%, ( $p=0.0733$ ) y con repaglinida de 10.71 a 7.74% ( $p=0.00001$ ), al comparar ambos grupos hubo una diferencia significativa a favor de repaglinida ( $p=0.0026$ ).

**Conclusiones:** repaglinida logró mejor control de la hemoglobina glucosilada que glibenclamida, y ambos mejoraron el índice tobillo-brazo, aunque esta mejoría mostró una tendencia a mayor incremento con repaglinida, sin que se alcanzara significación estadística.

**Palabras clave:** glibenclamida, repaglinida, índice tobillo-brazo, riesgo cardiovascular, diabetes mellitus HbA1c, hemoglobina glucosilada.

### ABSTRACT

**Background:** Ankle/brachial index (ABI)  $<0.09$  is a marker of peripheral vascular disease and a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Currently, despite that heart disease is the leading cause of death in diabetic patients, the effect of oral hypoglycemic drugs on cardiovascular risk is not evaluated.

**Methods:** In this controlled clinical trial, we included 68 normotensive diabetic type 2 patients. One group was treated with glibenclamide (36 patients) and another with repaglinide (32 patients), metformin was added when necessary. In both groups ABI, fasting glucose and lipid profile were evaluated at baseline and after 3 months follow-up.

**Results:** 43% female, mean age 52.66 years. 25 patients in each group received combination with metformin. The ABI with glibenclamide increased of 1.17 to 1.19  $p=0.4764$  and with repaglinide from 1.16 to 1.21  $p=0.1338$ , when comparing both groups, although the increase was higher with repaglinide, the difference was not significant, ( $p=0.0786$ ). HbA1c decreased from 9.19% to 8.29% with glibenclamide,  $p=0.0733$  and 10.71% to 7.74% with repaglinide,  $p=0.00001$ , when comparing both groups there was a significant difference in favor of repaglinide,  $p=0.0026$ .

**Conclusions:** In this study we found that repaglinide achieved better control of HbA1c than glibenclamide, and that both drugs improved the ABI, although this improvement showed a trend to a further increase with repaglinide, it does not reach statistical significance.

**Key words:** glibenclamide, repaglinide, ankle/brachial index, cardiovascular risk, Diabetes Mellitus, HbA1c

\* Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

\*\* Jefe de Enseñanza e Investigación y profesor adjunto del Curso de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Servicios de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Dra. Nallely Haydee Flores Leal, Calle Tajín número 123. México 03020, DF. Correo electrónico: nflores1@live.com.mx

Recibido: 26 de agosto 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Flores-Leal NH, Rubio-Guerra AF, Huerta-Ramírez S. Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos. Med Int Mex 2011;27(6):546-551.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con tratamiento multidisciplinario que puede evolucionar con complicaciones micro y macroangiopáticas; estas complicaciones disminuyen la calidad de vida del paciente y aumentan su morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un incremento de 3 a 4 veces en la morbilidad y mortalidad cardiovascular que se constituye en su principal causa de muerte.<sup>1,2</sup> Para la evaluación del control de la glucosa, la hemoglobina glucosilada es una técnica adecuada y aceptada que proporciona las cifras de glucosa promedio de los últimos tres meses; refleja el promedio de la glucosa en ayuno y posprandial.<sup>3</sup>

En la actualidad se dispone de nueve nuevas clases de medicamentos antidiabéticos orales, entre ellos los secretagogos: sulfonilureas y glinidas que estimulan la liberación pancreática de insulina por diferentes receptores.<sup>5</sup> Estos medicamentos tienen diferentes efectos en el perfil de lípidos, pues las sulfonilureas no afectan de manera importante el perfil de lípidos, las glinidas disminuyen discretamente los triglicéridos.<sup>5,6</sup>

La repaglinida tiene una vida media y duración de acción muy corta. Su principal acción es sobre la hiperglucemia postprandial,<sup>7,12</sup> su efecto de acción corta ayuda a disminuir la incidencia de hipoglucemia. Algunos estudios sugieren que las glinidas pueden preservar la función de las células beta mejor que otros hipoglucemiantes. Las glinidas disminuyen la glucosa en ayuno en 10 mg/dL y su efecto en las concentraciones de glucosa postprandial puede tener un efecto protector cardiovascular a largo plazo.<sup>5,6,7</sup>

La seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos es un tema de importancia actual. Los únicos agentes antidiabéticos orales que han demostrado disminuir las complicaciones cardiovasculares en ensayos clínicos son las sulfonilureas y la metformina,<sup>8,9</sup> aunque estudios recientes cuestionan la eficacia de las primeras. Las tiazolidinedionas se han estudiado en diversos ensayos que analizan implicaciones cardíacas. Estos medicamentos están indicados para mejorar la glucosa, sin evaluar su riesgo-beneficio cardiovascular como medida de seguridad, que es la principal causa de muerte. El hallazgo reciente de que algunos fármacos incrementen el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos ha llevado al debate de la evaluación del riesgo cardiovascular como parte del

proceso de aprobación para medicamentos antidiabéticos.<sup>9</sup>

El índice tobillo-brazo es una medición sumamente específica de selección no invasora y prueba diagnóstica para la enfermedad arterial periférica. Es una prueba escrutinio-diagnóstica que puede realizarse fácilmente y repercutir positivamente en el tratamiento a largo plazo de un paciente.<sup>10</sup> La enfermedad arterial periférica es una manifestación de aterosclerosis por debajo de la bifurcación de la aorta abdominal, raramente una enfermedad aislada de las arterias de las extremidades inferiores. Con frecuencia, los pacientes con enfermedad arterial periférica también tienen enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, por lo que el índice tobillo-brazo es un método eficiente para identificar a pacientes con riesgo cardiovascular incrementado.<sup>10,11</sup>

El objetivo de este estudio es comparar el efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal, analítico, con universo finito a tres meses de seguimiento. Se incluyeron 76 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en hospitales de la Secretaría de Salud del gobierno del Distrito Federal (Hospital General Ticomán, Xoco, Balbuena e Iztapalapa), que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, edad mayor de 18 años, normotensos, sin tratamiento previo con insulina, con creatinina menor de 1.5 mg/dL o depuración de creatinina mayor a 60 mL/min, personas autosuficientes e independientes, sin cumplir criterios para descompensación de diabetes mellitus tipo 2 por cetoacidosis o estado hiperosmolar. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, que estuvieran recibiendo inhibidores del sistema renina-angiotensina, o tratados con otros medicamentos, como: estatinas, fibratos, antioxidantes, vitamina C, E, coenzima Q10, ácido fólico, ácidos omega 3, o tuvieran diagnóstico de algún padecimiento psiquiátrico. Se eliminaron los pacientes que se hospitalizaron durante el tiempo del estudio por descompensación de diabetes, quienes suspendieron el tratamiento durante el tiempo de seguimiento, quienes no desearon seguir participando en el estudio y los que fallecieron durante el seguimiento.

### Procedimientos e intervenciones

Previo consentimiento informado y por medio de un muestreo probabilístico tipo aleatorio simple, se inició el tratamiento médico con 5 mg de glibenclamida por vía oral cada ocho horas o 2 mg por vía oral de repaglinida cada 30 minutos, a dosis inicial antes de los alimentos (en general, tres veces al día). La dosis mensual se podía titular en caso de descontrol; en los pacientes con datos clínicos de hipoglucemia en el seguimiento se disminuyó la dosis de cualquier medicamento; en ambos grupos, en caso necesario, se agregaron 850 mg de metformina por vía oral cada 12 horas.

En los pacientes que referían no tener control dietético, se realizó interconsulta con el servicio de dietología para consejo. A todos los pacientes se les explicó, de la misma manera, la importancia del control glucémico y la toma de sus medicamentos, así como las posibles complicaciones de la enfermedad. También se les recomendó la práctica de ejercicio físico a todos los pacientes según sus condiciones, caminata de al menos 10 minutos cada tercer día, con aumentos semanales hasta alcanzar 30 minutos cada tercer día.

En caso de que la glucosa en ayuno superara 200 mg/dL, se acortó la cita a cada semana, con ajuste en el tratamiento médico y dietético. Cuando en la segunda semana no había disminución se suspendía el tratamiento oral y se iniciaba con insulina, y se eliminaban del estudio.

### Mediciones

A todos los pacientes se les pesó, midió y calculó el índice de masa corporal al inicio del estudio. Se calculó el índice tobillo-brazo al inicio y al finalizar el seguimiento. Esto fue posible midiendo la presión arterial en el brazo y el tobillo del mismo lado derecho o izquierdo, con un monitor de presión arterial automático, marca Omron, modelo HEM-742INT.

Se documentó al inicio del estudio el tiempo de diagnóstico de diabetes, tratamiento observado al momento del inicio del estudio, toma de otros medicamentos, diagnóstico de alguna otra enfermedad. Se tomó una muestra sanguínea en dos momentos del estudio: al inicio y al final para determinar lo siguiente: glucosa en ayuno, creatinina, BUN, urea, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y HbA1c.

### Análisis estadístico

La selección de la muestra se realizó con un muestreo no probabilístico invitando a participar conforme su contac-

to con el médico y el proceso de asignación fue de tipo aleatorio simple. Se calculó la muestra para obtener un poder estadístico de 90%, con una probabilidad alfa de 5%, con una varianza de 15 según la bibliografía previa, para lo que se determinó la cantidad de 34 pacientes en cada grupo. Se calcularon las medias de las variables cuantitativas continuas. Cuando fue de interés se dicotomizaron esas variables en nominales, en las que se calcularon las frecuencias; se compararon medias y frecuencias entre grupos. Para variables paramétricas cuantitativas se utilizó la T de Student y para las no paramétricas cuantitativas la de Wilcoxon. Para comparar el tratamiento en dos tiempos, se utilizó la T pareada y para comparar frecuencias  $\chi^2$  o Fisher, según correspondiera en cada caso. Se realizó un análisis multivariado para variables con diferencia estadística, correlación simple en algunas variables para buscar asociación entre ellas. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

Las características basales de la población general en estudio se describen en el Cuadro 1. Se incluyeron 76 pacientes, 40 en el grupo de glibenclamida y 36 en el grupo de repaglinida, en un periodo comprendido entre marzo de 2010 y marzo de 2011. Durante el seguimiento se perdieron ocho pacientes: tres fallecieron por causas no relacionadas con la diabetes: dos del grupo de glibenclamida, uno del grupo de repaglinida; cuatro se perdieron en citas de seguimiento: dos del grupo de glibenclamida y dos del grupo de repaglinida. Un paciente decidió no continuar en el estudio (grupo de repaglinida). La pérdida fue menor a 11%, para el análisis final quedaron 68 pacientes (Cuadro 1); 7 y 11 pacientes recibieron monoterapia con repaglinida y glibenclamida respectivamente, mientras que 25 pacientes en cada grupo recibieron la combinación con metformina.

El índice tobillo-brazo se comportó de la siguiente manera: al inicio del estudio la media del índice tobillo-brazo en la población general fue de 1.17 (DE 0.94, 95% IC, 1.15-1.19), al finalizar los tres meses de seguimiento se encontró con una media de 1.20 (DE 0.97; 95% IC, 1.18-1.22); con una  $p = 0.029$  (Cuadro 2). En la comparación de ambos grupos se encontró que en el de glibenclamida se inició con una media de 1.17 (DE 0.083, 95% IC, 1.15-1.20), y en el grupo de repaglinida de 1.16 (DE 0.10, 95%

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

Variable	Medida	Glibenclamida	Repaglinida	P
Pacientes	n (%)	36 (53%)	32 (47%)	
Edad	años/DE*	56.83 (± 13.43)	47.96 (± 47.96)	0.0042
Género	n (%)			0.193
Femenino		18 (50%)	11 (34%)	
Masculino		18 (50%)	21 (66%)	
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2	años	9.6	7.5	0.1852
IMC	M**	26.54	25.65	1.1754
ITB***	Índice (DE)			
Inicio		1.17 (± 0.083)	1.16 (± 0.106)	0.1802
HbA1c	% (DE)			
Inicio		9.19 (± 2.3)	10.71 (± 2.9)	0.0279
Glucosa en ayuno				
Inicio		177.52 (± 51.19)	186.53 (± 58.81)	0.6493
Tres meses		155.58 (± 35.77)	142.58 (± 51.02)	0.1306
Dieta al inicio	n (%)			
Sí		14 (39%)	6 (19%)	
No		22 (61%)	26 (81%)	
Dieta al final	n (%)			
Sí		28 (78%)	26 (81%)	
No		8 (22%)	6 (19%)	

\*DE: Desviación estándar

\*\*M: Media

\*\*\* ITB: Índice tobillo/brazo

**Cuadro 2.** Comparación ITB al inicio y a los 3 meses

m** (DE)*	Al inicio	3 meses	P
n= 68**	1.17	1.20	0.029
Glibenclamida	1.17 (± 0.083)	1.19 (± 0.111)	0.4764
Repaglinida	1.16 (± 0.106)	1.21 (± 0.196)	0.1338

m\*\*: Media DE\*: Desviación Estándar

IC, 1.12-1.20), con una  $p=0.1802$  (Cuadro 1). La comparación de ambos grupos a los tres meses se distribuye de la siguiente manera: el grupo de glibenclamida concluyó con índice tobillo-brazo de 1.19 (DE 0.083, 95% IC 1.16-1.22) comparado con el grupo repaglinida que tuvo una media de 1.12 (DE 0.11, 95% IC 1.17-1.25) con una  $p=0.1077$  (Cuadro 1). La comparación en tiempo de ambos grupos al inicio y tres meses del índice tobillo-brazo resultó en el grupo de glibenclamida con una media inicial de 1.17 y al término con media de 1.19,  $p=0.4764$  (Cuadro 2). El grupo repaglinida inició con una media de 1.16, al término con 1.12 y una  $p=0.1338$ .

Con respecto a la HbA1c se encontró, en el total de la población, una media de 9.9% (DE 2.75). Al inicio del estudio, en el grupo de glibenclamida de 9.19% (DE 2.3, 95% IC, 8.39-10), y en el grupo repaglinida, la media fue de 10.71% (DE 2.9, 95% IC, 9.6-11.78) con una  $p=0.0279$ ; al término de los tres meses la media de HbA1c fue de 8.03% (DE 1.87) en la población general. En el grupo de glibenclamida fue de 8.29% (DE 1.77) y en el grupo de repaglinida de 7.74% (DE 1.96). Para mayores detalles véase el Cuadro 1. Al comparar la disminución de la HbA1c de cada grupo al inicio y a los tres meses se encontró que la HbA1c disminuyó de manera importante en ambos grupos pero en el grupo de glibenclamida la  $p=0.0733$ , en el grupo repaglinida con una  $p=0.00001$  (Cuadro 3).

En un análisis multivariado se comparó la influencia existente en la HbA1c de diversas variables: edad, género, tiempo de diagnóstico (menor o mayor a 10 años), dieta y glucosa en ayuno. Se encontró que el cambio en la HbA1c estuvo asociado con el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, que fue una correlación inversa, a mayor

**Cuadro 3.** Comparación de la HbA1c al inicio y a los 3 meses

<i>m</i> <sup>**</sup> ( <i>DE</i> ) <sup>*</sup>	<i>Al inicio</i>	<i>3 meses</i>	<i>P</i>
Glibenclamida	9.19 (± 2-3)	8.29 (±1.77)	0.0733
Repaglinida	10.71 (± 2.9)	7.74 (±1-9)	0.00001

*m*<sup>\*\*</sup>: Media (*DE*)<sup>\*</sup>: Desviación estándar

tiempo de diagnóstico (más de 10 años) menores concentraciones de HbA1c que reflejan mejor control metabólico,  $p=0.022$ . La dieta influyó en los cambios de HbA1c, al mejorar la dieta hubo un mejor control metabólico con disminución de la HbA1c ( $p=0.024$ ); a menores concentraciones de glucosa en ayuno, una correlación directamente proporcional con la disminución en la HbA1c; con un coeficiente de correlación  $r=0.5230$  y un coeficiente de determinación  $r^2=0.2736$  con  $p=0.0001$ . Las variables género y edad no influyeron en los cambios de la HbA1c.

En la correlación de HbA1c e índice tobillo-brazo no se encontró correlación. Con un coeficiente de correlación de  $r=0.1081$  y un coeficiente de determinación  $r^2=0.0117$  ( $p=0.3806$ ).

Al comparar los cambios entre ambos grupos de dos variables índice tobillo-brazo y hemoglobina glucosilada se encontró que el aumento en el índice tobillo-brazo en glibenclamida fue de  $+0.014$  (*DE* 0.85, 95%, *IC* 0.43-0.14), mientras que en repaglinida, fue de  $+0.047$  (*DE* 0.106, 95% *IC* 0.085-0.009), aunque el aumento del índice tobillo-brazo fue mayor con repaglinida, no alcanzó significación ( $p=0.0786$ ). Con respecto a la hemoglobina glucosilada, se encontró una media en su disminución de  $-0.90$  en el grupo de glibenclamida, mientras que en el grupo repaglinida fue de  $-2.97$ , con una diferencia de  $p=0.0026$  entre ambos grupos. (Cuadro 4)

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que ambos fármacos aumentaron el índice tobillo-brazo, y aunque este incremento fue

**Cuadro 4.** Comparación de las diferencias en cada grupo por el tiempo

	<i>Glibenclamida</i>	<i>Repaglinida</i>	<i>P</i>
ITB <i>m</i> <sup>*</sup> ( <i>DE</i> ) <sup>**</sup>	0.014 (± 0.85)	0.047 (± 0.106)	0.0786
HbA1c <i>m</i> <sup>*</sup>	-0.90	-2.97	0.0026

*m*<sup>\*</sup>: media *DE*<sup>\*\*</sup>: Desviación Estándar

mayor con repaglinida, no alcanzó significación estadística, mientras que en la reducción de la HbA1c, el control logrado con repaglinida fue significativamente mejor que con la sulfonilurea, lo que se explica por la acción de la glinida sobre la glucosa postprandial, y que prácticamente no existe con glibenclamida.<sup>12</sup>

En nuestro estudio los pacientes no recibieron estatina ni inhibidores del eje renina angiotensina porque ambos grupos de fármacos actúan sobre el índice brazo tobillo al mejorar la función endotelial. También hay que resaltar la no coexistencia de hipertensión arterial, que también influye en el índice tobillo-brazo; ello evitó sesgos en la interpretación de los resultados.<sup>13</sup>

El análisis multivariado demuestra que la variable con mayor significación estadística es la HbA1c, su disminución estuvo influida por tres variables: dieta, tiempo de diagnóstico de la diabetes y glucosa en ayuno. Con respecto al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se encontró mejor control en pacientes con mayor tiempo de evolución (mayor a 10 años) diferente a lo que se describe, que a mayor tiempo de evolución la célula beta del páncreas disminuye su función respondiendo pobremente al tratamiento oral, sobre todo a medicamentos estimuladores de la célula beta pancreática para la liberación de insulina.<sup>5</sup>

Por tradición, el registro del índice tobillo-brazo se realiza con doppler; en nuestro estudio utilizamos un equipo oscilométrico. Hace poco se publicó que ambos métodos poseen la misma sensibilidad y especificidad para la determinación del índice, por lo que el monitor oscilométrico es una alternativa aceptable, de ahí que se haya utilizado en nuestro estudio.<sup>14</sup>

En un estudio con asignación al azar, repaglinida aumentó la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta, lo que se traduce en mejoría de la función endotelial. Esta mejoría correlacionó con los cambios en la glucosa posprandial.<sup>15</sup> Estos resultados concuerdan parcialmente con nuestro estudio, donde encontramos mayor incremento del índice tobillo-brazo en pacientes que recibieron la glinida, aunque no encontramos diferencia significativa en los incrementos.

La determinación del índice tobillo-brazo es importante en pacientes con alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos, pues un índice tobillo-brazo menor de 0.9 se asocia con riesgo cardiovascular y renal,<sup>13</sup> incluso en sujetos asintomáticos y con aumento de la mortalidad.

Por todo esto es interesante conocer el comportamiento del índice tobillo-brazo. La repercusión del tratamiento sobre el mismo, donde ambos fármacos mejoraron el índice tobillo-brazo, aunque sin diferencia estadística entre ellos.

## CONCLUSIÓN

En este estudio encontramos que repaglinida se asoció con mayor reducción de la HbA1c que con glibenclamida, y también con mejoría del índice tobillo-brazo, aunque en este rubro no alcanzó significación estadística.

## REFERENCIAS

1. Stratton IM, Adler AI, Nel HAW, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35); prospective, observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
2. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 supplement 1.
3. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycaemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006;295:1688-1697.
4. Hamilton SJ. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:89-102.
5. Koski RR. Oral antidiabetic agents: a comparative review. *J Pharmacy Prac* 2004;17:39.
6. Bicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32:113-120.
7. Robert M. Fixed combination of repaglinide and metformin in the management of type 2 diabetes; *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity. Targets and Therapy* 2009;2:101-109.
8. Allison BG. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Eng J Med* 2008;359:1092-1095.
9. Scarsi M, Podvynec M, Roth A, et al. Sulfonylureas and Glinides Exhibit Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma Activity: A combined Virtual Screening and Biological Assay Approach. *Mol Pharmacol* 2007;71:398-406.
10. Pearson T, Kukulka G, Rahman ZU. Ankle brachial index measurement in primary care setting: how long does it take? *South Med J* 2009;102:1106-1110.
11. Päivi E, Korhonen KT, Syvänen RK, Vesalainen IM, et al. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. *J Hypertens* 2009;27:2036-2043.
12. Schweizer A, Ball M, Owens DR, Cressier F, et al. Comparison of the postprandial glucose and insulin profiles with nateglinide and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:228-232.
13. Pale-Torres LJ, Lozano-Nuevo JJ, Rubio-Guerra AF. Índice brazo tobillo y albuminuria en pacientes normotensos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:311-314.
14. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res* 2011;34:825-830.
15. Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:89-102.



## Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis

Juan Carlos Cajigas Melgoza,\* Raúl Ariza Andraca,\*\* Rolando Espinosa Morales,\*\*\* Carlos Méndez Medina,\*\*\*\* Manuel Mirassou Ortega,<sup>1</sup> Manuel Robles San Román,<sup>2</sup> Ernesto Santillán Barrera,<sup>3</sup> Gabriela Ivonne Trillo Aparicio,<sup>4</sup> Luicio Ventura Ríos,<sup>5</sup> Sharon Waiss Skvirsky,<sup>6</sup> Alfonso E Bello,<sup>7</sup> Jorge Aldrete Velasco,<sup>8</sup> Ana Teresa Cantú Ruiz<sup>9</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la osteoartritis es la enfermedad reumática más frecuente observada en la práctica clínica. Se caracteriza por un proceso inflamatorio que afecta, principalmente, las articulaciones de: mano, rodilla y cadera. El diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos y radiológicos y su tratamiento es farmacológico y de apoyo con rehabilitación, ortesis y cirugía.

**Objetivo:** ofrecer al médico una herramienta práctica basada en la mayor evidencia actualizada acerca del tratamiento del paciente adulto con osteoartritis.

**Método:** se invitó a participar en la elaboración de la guía a 10 médicos especialistas y una fisioterapeuta basándose en criterios como su experiencia, conocimiento y juicio clínico en el tema.

**Resultados:** se realizaron mesas redondas conformadas por los expertos, quienes discutieron los temas a tratar en esta guía con sus respectivos niveles de evidencia y de recomendación.

**Conclusiones:** la osteoartritis es la enfermedad reumatológica más frecuente en el mundo y uno de los padecimientos más repetidos en la población mexicana. Es una causa importante de discapacidad en los adultos mayores que genera altos costos debido a su un alta repercusión social y económica. Por ello, es de vital importancia la conformación de guías de práctica clínica que ofrezcan una atención integral con el uso óptimo de los recursos que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** guía osteoartritis, diagnóstico de osteoartritis, tratamiento de osteoartritis.

### ABSTRACT

**Background:** Osteoarthritis (OA) is the most frequently rheumatic disorder seen in clinical practice. Typical sites of inflammatory involvement include hands, knees, and hips. OA diagnosis is based on clinical and radiological findings, while OA therapy consists in drug treatment and support with physical therapy, orthotic devices, and if necessary surgical intervention followed by rehabilitation and pharmacological treatment. Identification of patients with OA remains a challenge. The disparity of diagnostic and therapeutic criteria may delay the initiation of the proper treatment. It is therefore, desirable to unify the existing information and to provide physicians a practical, effective and current guideline derived from evidence-based information in order to guide their management of OA.

**Methods:** Ten physicians and one physiotherapist with expertise in rheumatic diseases were invited to participate in the development of the guideline based on criteria such as experience, knowledge and clinical judgment.

**Results:** The discussion panels were set up with expert participants who discussed the topics included in these guidelines according to their evidence and recommendation levels.

**Conclusions:** OA is the most frequently rheumatic disorder seen in clinical practice. It is a major cause of disability in older people, and generates serious health related detriment and social and economic negative impact. Therefore, it is imperative to create a set of clinical practice guidelines that would offer plans for an integral management of OA, in order to optimize resources and eventually improve patients quality of life.

**Key words:** osteoarthritis guidelines, osteoarthritis diagnosis, osteoarthritis therapy

### 1. OBJETIVO PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA

- El principal objetivo de esta guía es proporcionar al médico de primer contacto (internista, médico general, médico familiar o médico especialista no reumatólogo) una herramienta práctica basada en la

evidencia que le facilite el diagnóstico y tratamiento oportuno del paciente que padece osteoartritis.

- Unificar criterios que permitan agilizar el diagnóstico y racionalizar el uso de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de mejorar

la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes con esta enfermedad.

- El objetivo del documento final es ser transparente en relación con la bibliografía que sustenta el nivel de evidencia, las recomendaciones y el método usado para el desarrollo de la misma, lo que permitirá que sea reproducible y que se pueda aplicar en cualquier institución hospitalaria.

## 2. ALCANCE DEL DOCUMENTO

Las recomendaciones se han agrupado en diferentes temas con sus respectivos niveles de evidencia, o bien, con el comentario realizado según el consenso del grupo de expertos que elaboró esta guía.

\* Médico internista certificado. Reumatólogo certificado por el Colegio Mexicano de Reumatología. Miembro del Colegio Mexicano de Reumatología. Médico asociado del Hospital Español de México.

\*\* Coordinador de Cursos de Alta Especialidad. División de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

\*\*\* Jefe del Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Rehabilitación.

\*\*\*\* Médico internista, Hospital Español de México.

<sup>1</sup> Médico internista, Hospital Español de México.

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Centro Médico de Toluca, Metepec, Estado de México.

<sup>3</sup> Médico ortopedista y traumatólogo, Hospital Español de México.

<sup>4</sup> Médico internista.

<sup>5</sup> Médico internista, Hospital General de Zona 194, IMSS y reumatólogo, Hospital Central Sur Alta Especialidad PEMEX. Jefe del Servicio de Terapia Física y Rehabilitación, Hospital Ángeles Lomas.

<sup>7</sup> Universidad de Illinois Medical Center. Director de investigación en reumatología en Illinois Bone and Joint Institute (IBJI), EUA.

<sup>8</sup> Médico internista colegiado.

<sup>9</sup> Médico general.

Correspondencia: Dr Juan Carlos Cajigas Melgoza. Clínica Eugenio Sue. Eugenio Sue 355, Consultorio 403. Colonia Polanco. México, DF. Correo electrónico: jccajigas@prodigy.net.mx  
Recibido: 17 de julio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Cajigas Melgoza JC, Ariza Andraca R, Espinosa Morales R, Méndez Medina C, y col. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Med Int Mex 2011;27(6):552-572.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Al final se encuentra un apéndice con los cuadros y figuras indicados en el texto.

## 3. USUARIOS

Esta guía va dirigida al internista, médico general, médico familiar o médico especialista no reumatólogo.

## 4. CONFORMACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Participaron en la elaboración del documento 10 médicos especialistas y una fisioterapeuta de la Ciudad de México, además de un especialista de la ciudad de Chicago, Illinois, EUA. Los expertos fueron escogidos basándose en criterios como: su experiencia, juicio clínico y conocimiento en el tema y metodología para el desarrollo de la guía. Dos médicos más fungieron como compiladores de las opiniones que emitieron las mesas de trabajo.

Las recomendaciones se basaron en niveles de evidencia clínica para que las mismas se apliquen en la población, llegando a conclusiones razonables. Para la elección de las recomendaciones no se tomaron en cuenta las consideraciones económicas (costo/efectividad) encontradas en estudios globales, ya que las circunstancias de cada país pueden variar sustancialmente las condiciones de aplicabilidad.

## 5. DESARROLLO DE LA GUÍA

Se realizó un índice temático que abarcara los aspectos fundamentales que el internista debe tener en mente al estar frente a un paciente con osteoartritis. Este índice ayudó a llevar un orden durante el consenso con los expertos y designar mayor fuerza a los temas a tratar según el grado de experiencia clínica de cada médico. De manera previa a la conformación de la guía se capacitó a los participantes en la metodología a seguir según los niveles de evidencia. Asimismo, se detallaron aspectos sobre las guías ya existentes de diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Con base en esto se justificó la necesidad de realizar una guía práctica y completa que detallara los objetivos y el alcance de este documento.

Mediante la conformación de tres mesas de discusión formadas por los expertos, se seleccionaron los temas a discutir para la realización de una revisión detallada de la bibliografía proporcionada con sus respectivos

niveles de evidencia y de recomendación, para que al final se unificaran en un documento con la aprobación de los mismos.

## 6. EXCLUSIÓN

Se excluyó a la población pediátrica, adolescentes y mujeres embarazadas para estas recomendaciones.

## 7. EXONERACIÓN

Es importante insistir que estas recomendaciones son sólo una herramienta útil para mejorar las decisiones médicas, y deben ser utilizadas tomando en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias individuales del paciente y la disponibilidad de los medios locales.

También conviene recordar que los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionan evidencias actualizadas que hacen necesario cambiar la práctica cotidiana aun antes de que esta guía sea actualizada. Por ello es importante insistir que esta guía tiene una vigencia temporal y debe ser actualizada. De manera general se recomienda llevar a cabo una actualización de la misma cada tres años.

## 8. JUSTIFICACIÓN Y EVIDENCIA

En México existe la necesidad de desarrollar, unificar y difundir lineamientos y guías acerca de diversos aspectos médicos debido a la gran disparidad de criterios o falta de información que propician esquemas de diagnóstico y de tratamiento distintos en cada institución, o a nivel personal.

Esta falta de uniformidad impide desarrollar una investigación clínica coherente, planificar los recursos de manera óptima y cumplir con el propósito más importante: reducir la morbilidad, incapacidad y mejorar la calidad de vida del paciente. Existen muchos criterios diagnósticos de osteoartritis para cada articulación y confusión desde su denominación correcta, la forma adecuada de su diagnóstico, tratamiento clínico, cuándo referir al especialista, tiempo de incapacidad y hasta cuándo considerar que el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico.

El gran impacto social que genera se ve reflejado en la calidad de vida del paciente y el impacto económico tanto en los costos directos (profesionales de la salud,

estudios de laboratorio y gabinete, medicamentos, hospitalizaciones, terapia física, urgencias, cirugía), como en los indirectos (pérdida de productividad e incapacidad). La OA representa 2.3 años de vida saludable perdidos.<sup>1</sup> Proyecciones poblacionales estiman que habrá 1.6 millones de pacientes con OA en 2020.<sup>1</sup>

La presente guía unificará la mayor parte de la información que se encuentra dispersa y responderá las preguntas que dada la cantidad de información y variación de la misma, impiden la buena práctica en el paciente con OA. Será una herramienta consistente y eficiente que reduzca la brecha entre lo que se hace y lo que la evidencia científica establece que se debe hacer.

Para realizar estos propósitos, la información que se utilizará deberá tener evidencia y brindar recomendaciones de guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales, así como artículos de actualización médica. Los niveles de evidencia utilizados fueron los de las recomendaciones del manejo de OA de rodilla y cadera (OARSI) y en las guías de práctica clínica en OA. (ver apéndice Cuadro 1)

La búsqueda de la evidencia para la formación de esta guía se realizó mediante la selección de artículos y guías publicadas específicamente en el periodo de 1995 al 2011 en Pubmed con las palabras clave: *guía osteoartritis, osteoarthritis diagnosis, osteoarthritis treatment, osteoarthritis guidelines*. Asimismo se consultaron actualizaciones sobre el tema en las páginas del Colegio Mexicano de Reumatología, Sociedad Española de Reumatología, *Panamerican League of Association for Rheumatology, Canadian Rheumatology Association* y *American Colleague of Rheumatology*.

Además se consultaron las guías publicadas recientemente en cuanto al tratamiento: EULAR (*European League Against Rheumatism*) en 2003, AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) en 2008, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) en 2008, ACR (*American College of Rheumatology*) en 2009, y OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) en 2010. De las guías mexicanas, se encontraron las del IMSS publicadas en 2003 y las de la Secretaría de Salud publicadas en el 2008.

El mayor peso de la información se dio a las guías ya formadas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, meta-análisis y revisiones sistemáticas.

## ÍNDICE TEMÁTICO:

1. DEFINICIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. CLASIFICACIÓN
4. FACTORES PREDISONENTES
5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN
6. FORMA DE DIAGNÓSTICO
7. TRATAMIENTO
8. INDICACIONES DE INTERCONSULTA AL ESPECIALISTA
9. DISCAPACIDAD E INVALIDEZ
10. MEDICINA PRIVADA
11. CONCLUSIONES
12. BIBLIOGRAFÍA
13. APÉNDICE

### 1. DEFINICIÓN

- La osteoartritis es una enfermedad articular crónica degenerativa con componente inflamatorio, caracterizada por degeneración y pérdida progresiva del cartílago articular y hueso subcondral y afectación del tejido sinovial, asociados con cambios en los tejidos blandos periarticulares. (Consenso del grupo de expertos que elaboró la presente guía = CGE). El término correcto es osteoartritis (OA). (CGE)
- Es la enfermedad reumática más frecuente a nivel mundial y una de las principales causas de dolor articular y discapacidad de la población adulta. (CGE)<sup>2</sup>
- Las articulaciones más afectadas son las de soporte de peso o relacionadas con trauma repetido, específicamente rodilla, cadera, columna cervical y lumbar, y finalmente las manos (la mano no tiene un trauma repetido en muchos de los casos). (CGE)

### 2. EPIDEMIOLOGÍA

- Es más frecuente en el sexo femenino (2:1). Después de la menopausia la relación hombre:mujer es 1:1.

- Su frecuencia aumenta con la edad en hombres y mujeres, de tal manera que de acuerdo con los criterios radiográficos, 30% de las personas entre 45 y 65 años de edad y más de 80% de las mayores de 80 años, presentan OA en al menos una articulación.<sup>3</sup>
- A nivel mundial es la cuarta causa de morbilidad en la mujer mayor de 60 años y la octava en el hombre.<sup>4,5</sup>
- En México se estimó una prevalencia de osteoartritis en población adulta de 2.3 a 11%.<sup>6</sup>
- ENSA 2000 describió que hasta 1.4% de la utilización de servicios sanitarios de la población mexicana fue por problemas osteoarticulares; hasta 40% de los pacientes acudieron a la medicina privada para su atención.<sup>7</sup> En el IMSS constituyó uno de los 10 principales motivos de consulta y discapacidad. En 2001 representó en el IMSS la cuarta causa de invalidez.<sup>8</sup>
- Constituye la primera causa de cirugía de reemplazo articular.<sup>9</sup>

### 3. CLASIFICACIÓN

Con base en su origen se clasifica en:

#### a) Primaria o idiopática

Ocurre en ausencia de algún factor predisponente conocido

#### b) Secundaria

Es la que tiene una causa predisponente

- Traumáticas: factor biomecánico
- Congénitas y del desarrollo: luxación congénita de cadera, *hallux valgus*, escoliosis, displasias óseas
- Alteraciones metabólicas: hemocromatosis
- Alteraciones endocrinas: acromegalia, diabetes
- Enfermedades por depósito de cristales

Con base en su distribución puede ser:<sup>10</sup>

#### a) Localizada (afecta sólo una articulación o grupo articular)

1. Manos: nódulos de Heberden y de Bouchard, rizartrosis del pulgar
2. Pies: *hallux valgus*
3. Rodillas (gonartrosis): compartimiento medial, lateral, patelofemoral

4. Cadera (coxartrosis): excéntrica, concéntrica, difusa
5. Columna vertebral (espondiloartrosis): interapofisiaria, intervertebral. Los segmentos más frecuentemente afectados son a nivel cervical y lumbar
6. Otros: hombros, codos, muñecas y tobillos son afectados con menor frecuencia

b) Generalizada

Incluye tres o más áreas de las mencionadas.

#### 4. FACTORES PREDISPONENTES

- Género: más frecuente en población femenina
- Edad: en el proceso del envejecimiento hay una disminución en la síntesis y contenido de los proteoglicanos y del líquido intersticial
- Raza: la OA de rodilla es más frecuente en afroamericanos que en anglosajones, la OA de manos es más frecuente en europeos que afrocaribeños, la OA de cadera es más frecuente en europeos que en chinos<sup>10</sup>
- Sobrepeso u obesidad: las personas obesas tienen de 4 a 5 veces más riesgo de desarrollar OA de rodilla
- Menopausia: por deficiencia de estrógenos
- Genética: alteraciones hereditarias de la colágena tipo II por mutación del gen COL2A1
- Enfermedades por depósito: hemocromatosis
- Alteraciones del crecimiento: mal alineamiento articular
- Inestabilidad articular mecánica inducida por traumatismos: actividad deportiva de alto impacto, actividad laboral con micro trauma constante

#### 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

Criterios diagnósticos:

1. Dolor
2. Rigidez matutina por 30 min (menor a una hora)
3. Limitación funcional
4. Edad (> 50 años)

5. Criterios de laboratorio (con base en el análisis del líquido sinovial)

6. Criterios de imagenología (osteofitos)

Otros criterios diagnósticos que existen son los establecidos por EULAR, UK, AUSTRALIANOS, OARSI, MEXICO. Los criterios utilizados para la elaboración de esta guía son los del ACR que se encuentran en la FIGURA 1. (ver apéndice FIGURA 1)

#### 6. FORMA DE DIAGNÓSTICO

¿Cuál es la forma de realizar el diagnóstico?

“El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos y radiológicos” (CGE)

##### **Exploración física**

¿Cuál es el papel de la exploración física dentro del diagnóstico?

La exploración física es lo más importante, por lo que se debe hacer una revisión minuciosa de cada articulación. Debe ser de manera general y sistematizada, abarcando los siguientes aspectos según la articulación:

- Historia clínica: antecedentes de importancia, cuadro clínico. Valorar la función física con el cuestionario WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*) (ver apéndice CUADRO 2).
  - Dolor valorado por escala visual análoga (EVA). Empeora con la actividad, mejora con el reposo
  - Rigidez, generalmente matutina
  - Crepitación articular, sobre todo después de periodos de inactividad
  - Limitación funcional
  - Inestabilidad articular
- “Se debe valorar la calidad de vida del paciente” (CGE)**

¿Qué aspectos se deben considerar para la valoración de la mano?

- Dolor, rigidez menor a 30 minutos, búsqueda de nódulos en articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y proximales (nódulos de Bouchard) (en OA por lo general no se afecta articulación metacarpofalángica ni el carpo) y la presencia de limitación funcional.

¿Qué aspectos se deben considerar para la valoración de rodilla?

- Dolor, crepitación al movimiento, rigidez, limitación funcional, formación hipertrófica ósea (osteofitos), hipersensibilidad ósea, inestabilidad articular. Es importante señalar que se puede presentar por compartimiento como patelofemoral o tibio-femoral.

¿Qué aspectos se deben considerar para la valoración de la cadera?

- Dolor, limitación a la abducción y rotación interna, flexión menor de 115°, rigidez. Es importante explorar la maniobra de Patrick, que consiste en la presencia de dolor ante la flexión, abducción y rotación de la articulación coxofemoral.

¿Qué aspectos se deben considerar para la valoración de la columna vertebral?

- Sospechar que puede estar afectada, evaluar la presencia de dolor y limitación funcional.

¿Cuándo se debe utilizar el cuestionario WOMAC?

- Se recomienda el uso del cuestionario WOMAC para valorar dolor, rigidez y estado funcional.

### Laboratorio

¿Cuál es la utilidad del laboratorio en el diagnóstico de OA?

“No hay una prueba diagnóstica, específica o patognomónica para el diagnóstico” (CGE)

¿Cuándo se debe de hacer uso de pruebas de laboratorio?

Únicamente se recomienda realizar perfil bioquímico completo, biometría hemática con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y examen general de orina para realizar diagnóstico diferencial y de manera previa al tratamiento.

¿Está indicada la realización de perfil reumatológico?

No está indicada la realización de perfil reumatológico. (CGE)

### • ARTROCENTESIS

¿Cuáles son las indicaciones de la artrocentesis?

“La artrocentesis no es indicación para hacer el diagnóstico y se debe realizar por el médico especialista” (CGE). Se realiza en caso de derrame articular recurrente.

¿Cuáles son los hallazgos en el líquido sinovial?

Las características en el líquido sinovial son de tipo no inflamatorio o inflamatorio leve (tipo I).

- TIPO I: color pajizo, viscosidad conservada, número de leucocitos <2,000 cel/mm<sup>3</sup> de predominio mononuclear, proteínas < 2.
- TIPO II: color pajizo, viscosidad conservada, leucocitos 2,000 – 5,000 cel/mm<sup>3</sup> de predominio mononuclear.

### Estudios de imagen

- RADIOGRAFÍA SIMPLE DE LA REGIÓN AFECTADA

¿Cuál es la utilidad de la radiografía simple?

“Es el método básico para el estudio y diagnóstico de la osteoartritis” (CGE)

¿Cuáles son los hallazgos radiográficos? (Nivel de evidencia [NE]: Ia)

- Diminución asimétrica del espacio articular
- Formación de hueso subcondral (osteofitos)
- Presencia de esclerosis subcondral
- Presencia de quistes subcondrales (geodas)

¿Cuáles son las proyecciones por región que se deben tomar en la radiografía? (NE: Ib)

- Mano: dorsopalmar y oblicua. Comparativas
- Rodilla: AP con carga, lateral con flexión de 90°, y axial a 30° y 60°. Comparativas
- Cadera: pelvis ósea en posición neutra y en abducción (posición de rana)
- Pie: dorsoplantar con apoyo, y oblicua. Lateral con apoyo. Comparativas
- Columna: AP, lateral, oblicua y dinámica (paciente se debe encontrar de pie y descalzo)

¿Los hallazgos radiográficos se correlacionan con la severidad del cuadro clínico?

En más de 50% de los pacientes con OA los hallazgos radiográficos no se correlacionan con la intensidad del cuadro clínico.<sup>3</sup>

## • RESONANCIA MAGNÉTICA

¿Se recomienda el uso de la resonancia magnética (RM) en etapas tempranas?

“No se recomienda en etapas tempranas de la enfermedad” (CGE)

¿Cuál es la aplicación de la RM en la OA?

Tiene aplicación en el diagnóstico diferencial (canal medular estrecho), valoración cualitativa y cuantitativa de la degeneración del cartílago articular y últimamente su uso se ha incrementado para valorar al paciente que será candidato para reemplazo articular.<sup>11</sup>

Cabe resaltar la existencia de trabajos aun experimentales para valorar el volumen de cartílago a nivel articular. En unos años probablemente podrá ser una prueba diagnóstica importante.

## • ULTRASONIDO

¿Cuándo se recomienda el uso de ultrasonido?

Se recomienda para la evaluación de tejidos periarticulares (partes blandas) y articular en casos de afección localizada (rodilla y hombro). (CGE)

## • ARTROSCOPIA

¿Tiene uso la artroscopia en el diagnóstico?

La artroscopia no se recomienda para fines de diagnóstico de OA. Podría tener alguna aplicación para diagnóstico diferencial (sinovitis villonodular). (CGE)

## • GAMMAGRAMA

¿Cuál es la utilidad del gammagrama?

El gammagrama no se recomienda para fines de diagnóstico de OA. Podría tener alguna aplicación para diagnóstico diferencial (enfermedad de Paget, osteomielitis). (CGE)

## 7. TRATAMIENTO

El tratamiento ideal es multidisciplinario y cumple con los objetivos de lograr analgesia, disminuir la discapacidad y

mejorar la funcionalidad articular así como la calidad de vida del paciente con la menor toxicidad de los medicamentos. (ver apéndice FIGURA 2)

### **Farmacológico**

- Analgésicos orales

¿Debe ser el paracetamol la primera elección para el control del dolor?

“El paracetamol constituye el fármaco de primera línea para manejo de dolor en osteoartritis” (NE: Ia)<sup>12-14</sup>

Puede ser utilizado por largos periodos de tiempo. (NE: Ia)<sup>14-16</sup> Su máximo efecto se da de la primera a la cuarta semanas de su uso. (NE: Ia).<sup>17</sup>

(ver apéndice CUADRO 3)

Sus contraindicaciones relativas son en pacientes con hepatopatía, alcoholismo y aquellos que se encuentran con uso concomitante de anticoagulantes (monitorizar tiempo de protrombina o INR en pacientes que toman warfarina).<sup>18</sup> Contraindicación absoluta: daño hepático severo.

Existe gran diversidad de estudios que demuestran baja eficacia en manejo del dolor en comparación con los AINE, sin embargo, aún se considera de primera elección.<sup>17</sup>

¿Cuándo se debe considerar la administración de otros analgésicos?

En pacientes que no presentan mejoría de la sintomatología, se debe considerar la administración de otros medicamentos. (CGE)

- Analgésicos tópicos

¿Hay evidencia sobre el uso de analgésicos tópicos?

Se recomienda su uso en las primeras dos semanas del tratamiento. (NE: Ib)<sup>19</sup> Se recomienda el uso de capsaicina y metilsalicilato, dos a cuatro veces al día, en conjunto con otras medidas terapéuticas. (NE: Ib)<sup>13,20,21</sup> También existe evidencia del uso de AINE tópico como analgesia. (NE: Ib)<sup>22</sup>

- AINE no selectivos

El mecanismo de acción de los AINE consiste en inhibir la biosíntesis y liberación de mediadores proinflamatorios conocidos como prostaglandinas, mediante la inhibición o bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (tanto la isoforma COX-1 como la isoforma COX-2).<sup>23</sup>

Todos los AINE son absorbidos rápidamente en la cámara gástrica ya que tienen un pK entre 4 y 5. En el torrente circulatorio se unen fuertemente a las proteínas, y como en los sitios inflamatorios existe una gran cantidad de proteínas, se acumula el fármaco para realizar su acción. Alcanzan concentraciones hasta de 40% en la sinovial inflamada.<sup>23</sup> Casi todos los AINE se metabolizan en hígado y los metabolitos son eliminados vía renal.<sup>23</sup>

La vida media de los AINE es variable. Los AINE de vida media corta alcanzan rápidamente un nivel de meseta, teniendo un efecto rápido pero corto, como es el caso de diclofenaco, ibuprofeno y ketoprofeno. Los de vida media larga tardan en ejercer su efecto, pero éste es más duradero. En este punto hay que considerar lo ideal de un AINE es que tenga una vida intermedia como es el caso de celecoxib, sulindaco y naproxeno. Los de vida media larga como etoricoxib, meloxicam y piroxicam, cuando se dan por tiempo prolongado pueden tener efecto acumulativo y por lo tanto incrementar sus efectos tóxicos.<sup>23</sup>

¿Cuándo se debe utilizar un AINE no selectivo para el manejo de dolor?

Su uso se recomienda en pacientes en quienes el tratamiento con paracetamol no logró mejoría de la sintomatología. (NE: Ia)<sup>14,15,20,24,25</sup>  
(ver apéndice CUADRO 3)

El porcentaje de efectividad varía de acuerdo con la sal. Tienen efectos benéficos en el control del dolor pero no disminuyen la progresión de la enfermedad.<sup>26</sup>

¿Existe algún AINE que sea más efectivo para el control de los síntomas?

No hay estudios que demuestren que un AINE sea superior a otro en el control de analgesia. (NE: IIa)<sup>19</sup>

Se debe vigilar la posibilidad de hemorragia del tubo digestivo (HTD), toxicidad renal, alteraciones en la coagulación y posible elevación de las cifras de presión arterial. Su contraindicación absoluta: uso concomitante de anticoagulantes, paciente que se haya sometido de manera reciente a cirugía de revascularización o *bypass* coronario.<sup>13</sup> Diclofenaco e ibuprofeno son los que tienen menor riesgo de generar HTD.<sup>27</sup>

El tiempo de uso recomendado es variable. Se recomienda su uso durante el menor tiempo posible con estrecha

vigilancia médica, debido a su toxicidad gastrointestinal y renal. Para evitar afección gástrica es conveniente su uso con protectores de la mucosa o inhibidores de bomba de protones (IBP) como omeprazol 20 a 40 mg/día, o misoprostol 400 a 800 mcg/día.<sup>25</sup> Otros Inhibidores de la bomba de protones como esomeprazol, pantoprazol y lanzoprazol, son también efectivos. Los antagonistas H<sub>2</sub> como ranitidina no han comprobado su eficacia en la protección de la mucosa gástrica. (NE: Ia)<sup>13,17,20,28,29,30</sup> Hay estudios que comprueban que aun con el uso de un AINE con IBP puede haber hemorragia crónica del tracto digestivo y daño a la mucosa, especialmente en intestino delgado; este riesgo se ha demostrado que es menor con el uso de COX-2. (NE: Ia)<sup>31</sup>

¿Cuándo se considera más efectivo el uso de un AINE sobre paracetamol?

Los AINE son más efectivos que el paracetamol para manejar dolor de intensidad moderada a severa, (NE: IIa)<sup>19</sup> sin embargo, no se consideran de primera línea para el manejo de dolor.

- AINE selectivo COX-2

En la actualidad y desde hace poco más de una década, existen los AINE selectivos COX-2, los cuales no inhiben la isoforma COX-2, y por lo tanto no tienen los efectos secundarios graves de los AINE tradicionales o no selectivos sobre sistema gastrointestinal y vía renal. A cambio de ello pueden tener un mayor efecto protrombótico por el desbalance tromboxano/prostaciclina, por lo que deben usarse cautelosamente en personas con riesgo cardiovascular.<sup>23</sup>

¿Cuándo se debe considerar el uso de AINE selectivo COX-2?

Se consideran los fármacos de primera elección en dolor moderado a severo o con componente inflamatorio, donde los analgésicos simples no son efectivos. Además son especialmente útiles en aquellos pacientes con tendencia a problemas gástricos pero sin trastornos cardiovasculares.<sup>16,25,32</sup> Los más estudiados son:<sup>33,34,35</sup> Celecoxib: aprobado por FDA (*Food and Drug Administration*) y EMEA (*European Medicine Agency*); de uso en nuestro país.<sup>36</sup>

Etoricoxib: de uso en nuestro país. No aprobado por FDA ni EMEA por elevado riesgo cardiovascular y generación de hipertensión arterial.<sup>37,38</sup>

Lumiracoxib: Ha sido retirado en Europa, EUA, Australia y algunos países de América Latina por hepatotoxicidad (no aprobado actualmente por FDA ni EMEA).

(ver apéndice CUADRO 3)

La duración del tratamiento debe ser por el menor tiempo posible para evitar efectos colaterales a nivel cardiovascular.<sup>13</sup> Se debe tener un estrecho control sobre las pruebas de función hepática y renal. Existe evidencia clínica de riesgo de cardiopatía. (NE: IIb)<sup>16,39,40</sup>

No todos los efectos adversos son de grupo, a pesar de que son inhibidores selectivos COX-2. Existen algunos estudios que demuestran que celecoxib tiene menor riesgo cardiovascular que el resto de los COX-2, así como una incidencia significativamente menor de disfunción renal y eventos adversos hepatobiliares. (NE: Ia)<sup>41-43</sup> Estudios recientes han demostrado que rofecoxib y etoricoxib aumentan el riesgo de generar hipertensión y eventos cerebrovasculares isquémicos en pacientes sin antecedente previo de enfermedad vascular cerebral (EVC), fibrilación auricular o hipertensión. (NE: Ia)<sup>44</sup> Celecoxib y etoricoxib, por ser derivados de sulfonamidas y metil-sulfonas, respectivamente, no deben administrarse en pacientes alérgicos a las sulfas.

- Analgésicos opioides:

¿Cuándo se recomienda el uso de analgésicos opioides?

Su uso se recomienda en cuadros dolorosos graves o exacerbaciones y por periodos no prolongados. Han demostrado ser eficaces en pacientes que son refractarios al tratamiento o no presentan buena tolerancia al paracetamol, AINE e inhibidores de COX-2. (NE: Ia)<sup>16,45,46</sup> Los más frecuentemente usados son tramadol, dextropropoxifeno (retirado en EUA por arritmias), buprenorfina (su presentación en parche se recomienda para uso crónico) codeína y oxiconona. Tramadol ha demostrado ser una alternativa terapéutica en dosis de 200 mg/día vía oral. (NE: Ib)<sup>13,47</sup>

¿Existe evidencia clínica del uso de analgésicos opioides con paracetamol?

La administración concomitante de tramadol con paracetamol y/o AINE tiene eficacia en el manejo del dolor de brote agudo o resistente al uso de opioide

como monoterapia (NE: Ia).<sup>16</sup> Su uso se recomienda por un tiempo no mayor a seis meses continuos.

- Neuromoduladores

¿Cuál es el neuromodulador utilizado para manejo del dolor en OA?

Duloxetina es el único aceptado como coadyuvante para OA de rodilla a dosis de 60 a 120 mg cada 24 horas. (NE: Ib)<sup>48,49</sup> Entre sus reacciones adversas más frecuentes se encuentran hiperhidrosis, cefalea, náuseas, estreñimiento, somnolencia y fatiga. No se debe administrar en pacientes con glaucoma.

- Fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA por sus siglas en inglés de *Symptomatic Slow Action Drugs Osteoarthritis*) o condroprotectores

¿Hay evidencia clínica del uso de los fármacos sintomáticos de acción lenta?

Existe evidencia de que su uso por seis semanas ayuda a la disminución del dolor y generan mejoría en la funcionalidad de la articulación. (NE: Ia)<sup>14,16,50,51</sup> Su máximo efecto se da de la primera a la cuarta semana de uso. (NE: Ia)<sup>17</sup>

Se ha demostrado que en la OA de rodilla, tanto el sulfato de glucosamina como el condroitin sulfato retardan la disminución del espacio articular femorrotibial en OA de rodilla. (NE: Ia)<sup>44,52,53</sup>

La glucosamina es una glucoproteína que ayuda a la síntesis de las cadenas de glucosaminoglicanos y agreganos del cartílago.<sup>25</sup> Su uso en OA es controversial debido a que algunos estudios muestran mejoría en el dolor pero el CGE no encontró evidencia de mejoría en la reconstrucción del cartílago articular.<sup>25</sup> La dosis terapéutica de sulfato de glucosamina es de 1,500 mg cada 24 h. Su uso no debe ser mayor a seis meses. (NE: III)<sup>13</sup>

El uso continuo de condroitin sulfato ha generado analgesia a un menor nivel que la obtenida con los AINE a dosis moderada.<sup>54</sup> La dosis terapéutica de condroitin sulfato es de 800 a 1,200 mg cada 24 h por seis semanas y hasta por tres años. (NE: IIa)<sup>55</sup> La diacereína inhibe la IL-1 (interleucina 1), lo que genera disminución del dolor y ayuda a la movilidad articular.<sup>25</sup> La dosis recomendada es de 100 mg por vía oral cada 24 h, de tres meses a tres años. No hay evidencia suficiente de su uso.

Aceites no saponificados de soya y aguacate (*Persea gratissima* y *Glycine max*): 300 mg cada 24 h. (NE: Ib)<sup>56,57</sup>

- Viscosuplementación (uso intraarticular)
  - ¿Cuál es el papel de la viscosuplementación en la OA?
 

Se indica como terapia adyuvante en los pacientes que han tenido poca respuesta a la toma de AINE y/o COX-2. (NE: Ib)<sup>55,58</sup> Existe discrepancia respecto a su uso; las guías de tratamiento de EULAR y ACR recomiendan su uso intraarticular.<sup>12,14</sup> Los más utilizados son: hialuronato de sodio e hilano GF20, los cuales restauran la viscoelasticidad del líquido sinovial promoviendo su síntesis endógena.<sup>25</sup> Se contraindican en artritis séptica, con uso concomitante de anticoagulantes y alergia al componente.
- Esteroides intraarticulares
  - ¿Son los esteroides intraarticulares efectivos para el control sintomático?
 

Son eficaces en brotes inflamatorios articulares, sobre todo de afección monoarticular de rodilla con dolor moderado a severo. (NE: Ia)<sup>14,17,28,59</sup> Los más utilizados son: dipropionato de betametasona y acetato de metilprednisolona.

Se reporta su máxima eficacia durante la primera y tercera semanas de uso. (NE: Ia)<sup>17</sup> También se ha demostrado eficacia a corto plazo en pacientes que no responden a AINE o inhibidores de COX-2. (NE: Ib)<sup>13</sup> Tienen efectos benéficos en el control del dolor, pero no disminuyen la progresión de la enfermedad.<sup>26</sup> Se recomienda en pacientes con OA de rodilla que presentan derrame sinovial. (NE: Ib)<sup>14</sup> Se recomienda su uso asociado con xilocaína y no más de tres aplicaciones en un año.

Estudios recientes indican que el uso de toxina botulínica intraarticular puede tener un efecto benéfico similar al obtenido con los esteroides intraarticulares.<sup>60,61</sup>
- Esteroides sistémicos y orales
 

No están indicados en pacientes con osteoartritis de rodilla.<sup>13</sup>

### No farmacológico

**“El tratamiento farmacológico se debe administrar de manera concomitante con el no farmacológico”(CGE)<sup>20</sup>**

## • MANEJO PSICOLÓGICO

¿Qué papel juega el manejo psicológico en el tratamiento de la OA?

Es un aspecto fundamental para el buen control y seguimiento en el paciente con OA, ya que es uno de los padecimientos que generan mayores episodios de ansiedad, angustia y, a largo plazo, trastorno depresivo. Deberá consistir en:

- Involucro familiar
  - Grupos de apoyo: ayudan a que el paciente aumente la actividad física y mejorar la calidad de vida con el apoyo de videos, rotafolios y cartas de apoyo. (NE: Ia)<sup>62</sup>
  - Acompañamiento terapéutico\*: consiste en ayudar al paciente a aceptar su diagnóstico y acompañarlo durante su tratamiento.
- \* Se da en casos especiales. (NE: IIa)<sup>19</sup>

## • PAPEL DE LA EDUCACIÓN DEL PACIENTE

¿Existe evidencia de que la educación del paciente ayude al control de los síntomas?

Existe evidencia de que una buena implementación del autocuidado en el paciente reduce el número de visitas y el costo de la atención primaria. “El proporcionar adecuada información al paciente sobre los objetivos del tratamiento así como la importancia de control de peso y ejercicio disminuye el daño articular” (NE: Ia)<sup>20,45</sup>

### • Control de peso y ejercicio (valorar individualmente)

Se recomienda:

- Lograr un IMC <25 (NE: Ia)<sup>13</sup>
- Hacer cambios en actividades de la vida diaria (aumento en el consumo de pasos diarios)
- Cambios en los hábitos alimenticios<sup>45</sup>
- Incorporación a un programa adecuado de ejercicio físico<sup>45</sup>

Lo anterior disminuye la sintomatología y la progresión del daño articular.

(NE: IIb)<sup>63</sup>

### • Educación funcional del paciente

- Enseñanza de buenos hábitos posturales: evitar posiciones corporales forzadas que desalineen los segmentos anatómicos corporales

- **Protección articular**

- Uso adecuado del calzado y plantillas
- Uso ergonómico del equipo de acuerdo al tipo de trabajo así como de actividades de la vida diaria
- El uso de órtesis adecuada de acuerdo al tipo de enfermedad, disminuye el dolor (NE: IV)<sup>45</sup>
- El uso adecuado de rodilleras disminuye el dolor, la rigidez, la desviación en varo o en valgo, mejora la estabilidad articular y los arcos de movimiento (NE: Ia)<sup>13,45,64</sup>
- Se recomienda el uso adecuado de bastón en el lado contralateral a la lesión, con la empuñadura a nivel de trocánter mayor cuando el dolor es moderado o severo, o bien, cuando hay limitación a la deambulación (NE: III)<sup>19</sup>
- Uso adecuado de férulas para reposo en etapa aguda, y dinámicas para alineación en caso de inestabilidad articular (NE: Ia)<sup>12</sup>
- Orientación sobre la actividad deportiva

- **Reeducación funcional**

- Reeducación de la marcha
- Educación funcional con órtesis

- **Control de comorbilidades**

El control de comorbilidades evita la progresión de los cambios degenerativos y mejora la sintomatología (NE: IIb)<sup>12,54,62</sup>

- **PAPEL DE LA REHABILITACIÓN Y LA FISIOTERAPIA**

¿En qué consiste la rehabilitación y la fisioterapia?

- **Ejercicios**

- Ejercicios isométricos e isotónicos, (NE: Ia)<sup>65</sup> ejercicios concéntricos y excéntricos de glúteo medio, cuádriceps y músculos antigravitatorios en general. Mejoran el dolor tanto en reposo como durante la actividad física. (NE: Ia)<sup>65</sup>
  - Rehabilitación con pilates
  - Ejercicios propioceptivos
- Mejorar capacidad aeróbica (caminata, bicicleta) con duración de 20 a 30 minutos, tres o más veces por semana (NE: Ia)<sup>12,45,65,66</sup>

La realización de este tipo de ejercicios ha demostrado mejorar el dolor del paciente, disminuir la discapacidad y mejorar el pronóstico, (NE: IIa)<sup>19</sup> incluso ha permitido disminuir la dosis del analgésico y el número de visitas al médico por dolor.<sup>67</sup>

Todo médico debe implementar este tipo de rehabilitación y fisioterapia.<sup>68</sup>

- **Electroterapia**

- Analgesia (TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea)
- Se ha demostrado que la prescripción de corrientes interferenciales y TENS disminuye la rigidez y la limitación en los arcos de movimiento (NE: Ia)<sup>20,45</sup>
- Fortalecimiento
- Magnetoterapia (CGE)

- **Mecanoterapia**

- Masaje terapéutico
- Estiramientos
- Movilizaciones
- Mejoran el dolor y los arcos de movimiento (NE: Ia)<sup>13</sup>
  - \* Con personal capacitado

- **Termoterapia**

- Crioterapia en etapas agudas (NE: Ia)<sup>45</sup>
- Compresas químicas en etapas crónicas
- Diatermia capacitiva (calor profundo)

El uso de termoterapia ha demostrado que disminuye el dolor (NE: Ia)<sup>45</sup>

- **Fototerapia**

- LASER
- Luz polarizada (NE: Ib)<sup>69</sup>

- **Ultrasonido terapéutico (NE: Ib)<sup>70</sup>**

- **Hidroterapia**

- Ejercicio en tanque terapéutico (NE: Ib)<sup>71,72</sup>

- **Vendaje neuromuscular (TNM)**

Se recomienda su uso debido a que ayuda en la analgesia generando aumento de la circulación y

disminución de la presión, y reeduca el sistema neuromuscular, mejorando la postura del paciente. (CGE)

- **Vendaje funcional**

Se recomienda su uso debido a que disminuye la presencia de dolor. (NE: Ib)<sup>13</sup>

- **Protocolos de rehabilitación preoperatoria y posoperatoria**

Se ha demostrado que la rehabilitación preoperatoria disminuye las complicaciones posoperatorias, ayuda a lograr mayor movilidad y disminuir la inflamación antes de la cirugía.

La rehabilitación posoperatoria ayuda al reentrenamiento funcional del sistema neuromuscular y propioceptivo. (CGE)

- **Protocolos específicos de rehabilitación**

- Se recomienda realizar un programa específico de ejercicios para cada paciente, que le ayude a mejorar la capacidad funcional, generar fortalecimiento muscular progresivo y reducir el dolor. (CGE) El ejercicio de fortalecimiento muscular progresivo mejora la movilidad y calidad de vida al disminuir el dolor durante el movimiento de la articulación afectada y a la vez mejora la fuerza muscular. (NE: Ib)<sup>65</sup>

- **Terapia ocupacional**

- Manejo de independencia en actividades de la vida diaria. (CGE)

- **TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS Y ALTERNATIVOS**

¿Existe evidencia de tratamientos alternativos?

“La constante comunicación con el paciente estimula el autocuidado del mismo y consecuentemente mejora la función articular y disminuye la sintomatología”

- **Tai chi** (NE: Ib).<sup>20</sup>
- **Meditación** (NE: III).<sup>73</sup>
- **Acupuntura:** Guías NICE no recomiendan su uso (NE: IV).<sup>20</sup>
- **Yoga** (NE: IV)

### **Quirúrgico**

¿Cuándo se debe recurrir al tratamiento quirúrgico?

“Ante el fracaso de las medidas conservadoras, se sugiere tratamiento quirúrgico”

- **Corrección de deformidades**

- Corrección de deformidades angulares por medio de osteotomías
  - Por medio de técnica artroscópica
  - Sinovectomía total o subtotal
  - Liberación de retináculo
  - Condroplastia
  - Meniscoplastia
  - Plastias ligamentarias. Cruzado anterior, colateral medial, colateral peroneo
  - Aplicación de factores de integración celular de origen plaquetario y/o de cresta iliaca. (NE: Ia)<sup>74-77</sup>
  - Aplicación de condrocitos cultivados. (NE: Ia)<sup>78-80</sup>
- Se recomienda realizar artroscopia en pacientes con síntomas mecánicos y que presentan mala alineación. (NE: IIa)<sup>81</sup>

- **Prótesis**

- Rodilla: artroplastia total (cementada, no cementada, restringida, de libre movimiento).
- Cadera: artroplastia total (cementada, no cementada, artroplastia de resección y artrodesis en caso de fracaso de la artroplastia).
- Columna: descompresión radicular y estabilización de la zona afectada (dinámica o rígida) y con o sin aplicación de factores de integración celular
- Mano: artroplastia de articulación trapecio metacarpiana, sinovectomía subtotal o total y artrodesis
- Hombro: acromioplastia o plastia del manguito rotador (con técnica artroscópica), con o sin aplicación de factores de integración celular.

La presencia de comorbilidades (obesidad, edad avanzada, tabaquismo, etc.) no debe ser barrera para el reemplazo articular en el paciente con OA de rodilla. (NE: IV)<sup>20</sup>

Los pacientes con OA de rodilla que no presentan respuesta al tratamiento farmacológico y no farmacológico para dolor, y presenten daño estructural severo y alteración progresiva de la funcionalidad, son candidatos para la realización de una artroplastia total. (NE: IIa)<sup>81</sup>

- **Órtesis posoperatorias**<sup>82</sup>
  - Órtesis específicas en polipropileno y en doble ensamble
  - Protector abductor para cadera
  - Férulas en polipropileno para reposo y reeducación funcional para mano
  - Soportes dorsolumbares en polipropileno en doble ensamble

El retiro de las órtesis será conforme a protocolos

## 8. INDICACIONES DE INTERCONSULTA AL ESPECIALISTA (CGE)

¿Cuándo el médico de primer contacto debe solicitar interconsulta con el especialista?

- Cuando hay duda diagnóstica
- Cuando no hay adecuada respuesta ante el tratamiento convencional
- Cuando esté asociada a síntomas sistémicos
- Cuando hay discapacidad importante en el paciente
- En pacientes con comorbilidades
- Siempre enviar al paciente con información completa

## 9. DISCAPACIDAD E INVALIDEZ

- Es importante considerar las limitaciones funcionales y la baja calidad de vida a la que llega este tipo de pacientes.
- En el 2001 se dictaminó como la cuarta causa de incapacidad en el IMSS.<sup>8</sup>
- Genera un periodo promedio de incapacidad de 86 días.<sup>83</sup>
- A nivel institucional debe ser referido a medicina del trabajo, quienes dictaminan el grado de discapacidad. (ver apéndice CUADRO 4)

## 10. MEDICINA PRIVADA

- El informe médico de la compañía de seguros debe indicar el diagnóstico médico preciso (CIE-10), y cerciorarse de que no haya preexistencia
- El médico deberá evaluar y reportar el grado de discapacidad e invalidez
- En estos pacientes se sugiere el manejo integral por un equipo multidisciplinario

## 11. CONCLUSIONES

La osteoartritis (término denominativo adecuado debido a que consiste en proceso degenerativo e inflamatorio) es la enfermedad reumatológica más frecuente a nivel mundial, siendo una de las condiciones médicas más frecuentes en la población mexicana. Constituye una causa importante de discapacidad en los adultos mayores y genera altos costos debido a su alto impacto social y económico.

El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos y radiológicos, siendo los mejores y más conocidos los definidos por el *American College of Rheumatology* (ACR). No hay una prueba de laboratorio que sea diagnóstica, específica o patognomónica. La radiografía simple de la región afectada es el método básico para el estudio y diagnóstico de la OA. El uso de la resonancia magnética no se recomienda para el diagnóstico en etapas tempranas, pero sí en la evaluación del paciente que será candidato a reemplazo articular. El uso de ultrasonido se recomienda en casos de afección periarticular y articular. La artroscopia y el gammagrama pueden tener uso únicamente para diagnóstico diferencial.

El paracetamol es el fármaco de primera línea para el manejo de dolor en la osteoartritis.

El uso de AINE no selectivos para el control de dolor se recomienda en pacientes que con el tratamiento con paracetamol no muestran mejoría de la sintomatología, presentan dolor de intensidad leve a moderada y tienen bajo riesgo de hemorragia del tubo gastrointestinal; siempre se deben prescribir con un IBP. Los COX-2 en la actualidad se consideran los fármacos de primera elección en dolor de moderado a severo o con componente inflamatorio, en los que los analgésicos simples no son suficientes, además son la opción en el paciente que presenta alto riesgo de sangrado gastrointestinal, sin embargo, no se deben dar en pacientes con alto riesgo de cardiopatía. Es importante recordar que nunca se deben prescribir dos AINE de manera simultánea.

El uso de analgésicos opioides se recomienda en cuadros graves o exacerbaciones y no por periodos prolongados. Son eficaces en pacientes que son refractarios al tratamiento o que no presentan buena tolerancia al paracetamol, AINE e inhibidores de COX-2.

El uso de los fármacos sintomáticos de acción lenta en OA es controversial debido a que existe poca evidencia que respalde que retardan la pérdida del cartílago articu-

lar. El papel del hialuronato de sodio y del hilano GF 20 también está en controversia; se han indicado como terapia adyuvante en los pacientes que han tenido poca respuesta a la toma de AINE y/o COX 2.

El uso de esteroides intraarticulares se recomienda durante los brotes inflamatorios articulares, sobre todo de afección monoarticular de rodilla con dolor moderado a severo.

Existe evidencia que demuestra el papel de la rehabilitación en el manejo integral del paciente, así como la importancia de proporcionar información adecuada al paciente sobre la enfermedad y medidas generales como el control del peso y el ejercicio.

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando existe fracaso de las medidas conservadoras, y va desde la corrección de deformidades, colocación de prótesis y órtesis posoperatorias.

Debido a que sus costos directos e indirectos van en aumento en los sistemas de salud de todo el mundo, el médico de primer contacto debe contar con una guía de práctica clínica.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. CONAPO; Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en la Salud 2008.
2. Ehrlich EG. The rise of osteoarthritis. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9): 630.
3. Mandell BF, Collier VU, Bolster MB, et al. MKSAP14 Medical knowledge Self-Assessment Program. *American College of Physicians Mex* 2010:20-23.
4. Woolf AD, Akesson K. Understanding the burden of musculoskeletal conditions. The burden is huge and not reflected in national health priorities. *BMJ* 2001; 322:1079-1080.
5. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin Exp Res* 2003 Oct;15(5):359-363.
6. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:617-24.
7. Espinosa R, Hernández L, Arroyo C. Patrón de utilización de servicios de salud en México en pacientes con artritis. *Rev Mex Reumatol* 2005;20:20-21.
8. Ling SM, Bathon J. Osteoarthritis clinical presentation. Johns Hopkins Arthritis Center on Line, 2002. <http://www.hopkins-arthritis.com/edu/acr/acr.html>
9. Moskowitz R. *Osteoarthritis. Diagnosis and medical and surgical management*. WB Saunders 2001.
10. Lom-Orta H. Osteoartrosis. En *Introducción a la Reumatología*, 4ª ed. México: Intersistemas editores, 2008; pp201-211.
11. Amin S, Lavalley MP, Guermazi A, et al. The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3152-3159.
12. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendations for the medical management of the osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2002;43:1905-1915.
13. Ministry of Health Singapore (MOH). Clinical Practice Guideline Osteoarthritis of the Knee 2007. <http://www.moh.gov.sg/cpg>
14. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for the International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-CIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155.
15. Towheed T, Shea B, Wells G, et al. Analgesia and non-aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database of systematic reviews. *The Cochrane Library* 2002; Issue 1. <http://gateway/ovid.com/ovidweb.cgi>
16. McLean C. Quality indicators for the management of osteoarthritis in vulnerable elders ACOVE. *Ann Intern Med* 2001;135:711-721.
17. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007; 11: 125-138.
18. Hyiek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-662.
19. García SR, Calcerrada N. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica del manejo del paciente con artrosis de rodilla en atención primaria. Guía de práctica clínica del manejo del paciente con artrosis de rodilla en atención primaria. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Áreas de Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Laín Entralgo; 2006.
20. National Institute Clinical Excellence (NICE) *Osteoarthritis National Clinical Guideline for Care and Management in adults*, 2008.
21. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1: CD002947.
22. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, et al. Quantitative Systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-338.
23. Klippel J, Stone J, et al. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13ª ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2008; pp:634-642.
24. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2004;63:11-14.
25. Espinosa R, Peña A. Osteoarthritis. En Robles M, Cajigas JC, Ventura L. *Reumatología para el clínico*. México: Editorial Alfil, 2011; pp:305-315.
26. Scott DL, Berry H, Capell H, et al. The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(10):1095-1101.

27. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731–1738.
28. Hochberg MC, Altman RD, Brandt DK, *et al.* Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540.
29. Hochberg MC, Altman RD, Brandt DK, *et al.* Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-1546.
30. Bellamy N, Campbell J, Wells G, *et al.* Intraarticular corticosteroids for osteoarthritis of the knee .Protocol.Cochrane Musculoskeletal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Library* 2002; Issue 1.
31. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, *et al.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial. *Lancet* 2010;376(9736):173-179.
32. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, *et al.* Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med* 2006; 119: 255–266.
33. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, *et al.* Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000;43:4-13.
34. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JL, *et al.* Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-1105.
35. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-314.
36. European Medicine Agency (EMA). Onsenal. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp)
37. European Medicine Agency (EMA). Questions and answers on the review of etoricoxib containing medicines. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/.../Etoricoxib\\_31/WC500011197.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/.../Etoricoxib_31/WC500011197.pdf)
38. Transcript of FDA Press Conference on Recommendations from the Arthritis Advisory Committee held on April 12,2007.
39. Comité de Evaluación Clínica Terapéutica. *Gaceta de la Academia Nacional de Medicina* 2001;10:1-4.
40. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317.
41. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:73.
42. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, *et al.* Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70(8):1495-1502.
43. Soni P, Shell B, Cawkwell G, *et al.* The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):1841-1851.
44. Andersohn F, Schade R, Suissa S, *et al.* Cyclo-oxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of ischaemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1725–1730.
45. Zhang W, Moskowitz R, Auki G, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II:OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162.
46. Husni E, Welch V, Simon L, *et al.* Opioid therapy for treating osteoarthritis pain Protocol Cochrane Musculoskeletal Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 1.
47. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, *et al.* Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extensiontrial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278-291.
48. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11(1):33-41.
49. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, *et al.* Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009;146(3):253-260.
50. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, *et al.* Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-1522.
51. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, *et al.* Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469–1475.
52. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HC1 in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-1363.
53. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*1999;42:1370-1377.
54. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, *et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
55. Institute of Clinical Systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and Treatment of Adult Degenerative Joint Disease (DJD) osteoarthritis (OA) of the knee.* Bloomington. 2007.
56. Little CV, Parsons T, Logan S. *Tratamiento a base de hierbas para la osteoartritis.* En: Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software. 2005.
57. Walker-Bone K. Natural remedies in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2003;20:517-526.
58. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Int Med* 2002;162:292-298.
59. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, *et al.* Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2003;48: 370-377.
60. Mahowald M, Singh J, Dykstra D. Long term effects of intra-articular Botulinum toxin A for refractory joint pain. *Neurotox Res* 2006; 9: 179–188.
61. Singh JA, Mahowald ML, Krug HE, *et al.* Intra-articular botulinum toxin a for painful total knee arthroplasty (tKA). *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl.): S541.
62. Riesman RP, Kirwan JR, Taal E, *et al.* Patient education for osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Library* 2002; Issue 1. <http://gateway/ovid.com/ovidweb.cgi>

63. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, *et al.* Weight loss reduces the risk of symptomatic knee osteoarthritis in women. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
64. Sharma L, Song J, Felson D, *et al.* The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286: 188-195.
65. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Therapeutic Exercises and Manual Therapy in the Management of Osteoarthritis. *Phys Therap* 2005;85:907-971.
66. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544-548.
67. Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, *et al.* The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2432-2439.
68. Akesson K, Karsten E, Woolf AD. Improved education in musculoskeletal conditions is necessary for all doctors. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9) 657-668.
69. Hegedus B, Viharos L, Gervain M, *et al.* The effect of low-level laser in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Photomed Laser Surg* 2009;27(4):577-584.
70. Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, *et al.* Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *J Int Med Res* 2010;38(4):1233-1242.
71. Silva LE, Valim V, Pessanha AP, *et al.* Hydrotherapy versus conventional land-based exercise for the management of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2008;88(1):12-21.
72. Foley A, Halbert J, Hewitt T, *et al.* Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis? A randomized controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening programme. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1162-1167.
73. Astin JA. Mind-body therapies for the management of pain. *Clin J Pain* 2004;20(1):27-32.
74. Dhillon M, Patel S, Bali K, *et al.* Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(5):863-964.
75. Berardinelli D. Factores de crecimiento plaquetarios. Nuevo tratamiento para lesiones osteomusculares. Factores de crecimiento plaquetarios para lesiones osteomusculares y artrosis. *Traumatología*. <http://www.danielberardinelli.com.ar/index>
76. Mahiques A. Lesiones condrales-osteocondrales. CTO-AM. [http://www.cto-am.com/les\\_condrales.htm](http://www.cto-am.com/les_condrales.htm)
77. Filardo G, Kon E, Buda R, *et al.* Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):528-535.
78. Tallheden T, Bengtsson C, Brantsing C, *et al.* Proliferation and differentiations potential of chondrocytes from osteoarthritic patients. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R560-568.
79. Brittberg M, Peterson L, Sjöjogren-Jansson E, *et al.* Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments. *J Bone Joint Surg Am* 2003;(Suppl 3):109-115.
80. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, *et al.* Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(14):889-895.
81. Osteoarthritis of the knee. Treatment options. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2004.
82. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, *et al.* Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: Cd004020.
83. Pavia-Mota E, Larios-González MG, Briceño-Cortés. Manejo de la osteoartritis en Medicina Familiar y Ortopedia. *Arch Med Fam* 2005; 7(3):93-98.
84. Ballesteros J, Palma S, Radrigán F, *et al.* Guía de práctica clínica en Osteoartritis. *Reumatología* 2005;21:6-19.
85. Battle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, *et al.* Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 38-45.
86. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of OA of the hand. *Arth Rheum* 1990.
87. Altman R, Asch R, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of OA. Classification of OA of the knee. *Arth Rheum* 1986; 29:1039-1049.
88. Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthrosis. *J Rheumat* 1991; 18(27):10-12.

### 13. APÉNDICE

**Cuadro 1.** Niveles de evidencia<sup>45,84</sup>

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
Ia	La evidencia científica proviene de metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios.
Ib	La evidencia científica proviene de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorio con intervalos de confianza aceptables.
IIa	La evidencia científica proviene de al menos un estudio prospectivo controlado bien diseñado pero sin aleatorización.
IIb	La evidencia científica proviene de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado.
III	La evidencia científica proviene de al menos un estudio descriptivo no experimental bien diseñado como estudios de casos y controles, cohortes, experimentos clínicos controlados no aleatorizados, estudios comparativos, o estudios de correlación.
IV	La evidencia científica proviene de un reporte de comité de expertos, opinión o experiencia clínica de autoridades de prestigio.

Cuadro modificado de Ballesteros J, Palma S, Radrigán F, *et al.* Guía de práctica clínica en Osteoartritis. *Reumatología* 2005;21:6-19 y Zhang W, Moskowitz R, Auki G, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162.

**Cuadro 2.** Cuestionario womac

El cuestionario WOMAC es un índice de valoración funcional con gran utilidad en OA de cadera y rodilla. Consta de 24 ítems que exploran tres aspectos: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems) y capacidad funcional (17 ítems). Cada dimensión recibe una puntuación de 0 a 4 puntos, siendo 0 la ausencia del síntoma y 4 la máxima intensidad del mismo.<sup>85</sup>

Los resultados se interpretan de la siguiente manera:  
Puntuación 3 a 7: discapacidad ligera a moderada.  
Puntuación 8 a 12: discapacidad severa.

### APARTADO A

#### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto DOLOR siente usted en las caderas y/o rodillas como consecuencia de su artrosis. Para cada situación indique cuánto DOLOR ha notado en los últimos dos días.

PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?					
	Ninguno	Poco	Regular	Mucho	Muchísimo
1. Al andar por un terreno plano					
2. Al subir o bajar escaleras					
3. Por la noche en la cama					
4. Al estar sentado					
5. Al estar de pie					

### APARTADO B

#### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta RIGIDEZ (no dolor) ha notado en sus caderas y/o rodillas en los últimos dos días. RIGIDEZ es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones.

	Ninguna	Poca	Regular	Mucha	Muchísima
1. ¿Cuánta rigidez nota después de despertarse por la mañana?					
2. ¿Cuánta rigidez nota durante el resto del día después de estar sentado, o descansando?					

## APARTADO C

### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer su CAPACIDAD FUNCIONAL. Es decir, su capacidad para moverse,

desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los últimos dos días al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su artrosis de caderas y/o rodillas.

PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?					
	<i>Ninguna</i>	<i>Poca</i>	<i>Regular</i>	<i>Mucha</i>	<i>Muchísima</i>
1. Bajar las escaleras					
2. Subir las escaleras					
3. Levantarse después de estar sentado					
4. Estar de pie					
5. Agacharse para coger algo del suelo					
6. Andar por un terreno plano					
7. Entrar y salir de un coche					
8. Ir de compras					
9. Ponerse las medias o los calcetines					
10. Levantarse de la cama					
11. Quitarse las medias o los calcetines					
12. Estar tumbado en la cama					
13. Entrar y salir de la ducha/bañera					
14. Estar sentado					
15. Sentarse y levantarse del retrete					
16. Hacer tareas domésticas pesadas					
17. Hacer tareas domésticas ligeras					

Adaptado de Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 38-45.

**Cuadro 3.** Medicamentos utilizados en osteoartritis

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis de mantenimiento</i>	<i>Dosis máxima</i>	<i>Duración de tratamiento</i>	<i>Eventos adversos</i>
Paracetamol	VO 500 a 1000 mg cada 6 h	4 g cada 24 h	Uso crónico	Toxicidad hepática
Diclofenaco	VO 100 mg cada 24 h	150 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Ketoprofeno	VO 200 mg cada 24 h	300 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Meloxicam	VO 15 mg cada 24 h	15 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Naproxeno	VO 250 a 500 mg cada 12 h	1,250 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Piroxicam	VO 20 mg cada 24 h	20 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Sulindaco	VO 200 mg cada 12 h	400 mg cada 24 h	*	Toxicidad gastrointestinal y renal
Celecoxib	VO 100 a 200 mg cada 24 h	400 mg cada 24 h	**	Menor riesgo cardiovascular, renal y hepatobiliar en comparación con otros inhibidores COX-2
Etoricoxib	VO 60 a 90 mg cada 24 h	120 mg cada 24 h	**	Efectos cardiovasculares, elevación de la presión arterial, edema, mayor riesgo de eventos cerebrovasculares
Lumiracoxib	VO 100 mg cada 24 h	400 mg cada 24 h	**	Toxicidad hepática

VO: vía oral

\*Se recomienda su uso por el menor tiempo posible con estrecha vigilancia médica debido a su toxicidad gástrica y renal. Es conveniente su administración con IBP.

\*\*La duración del tratamiento debe ser el menor tiempo posible para evitar efectos colaterales a nivel cardiovascular. Se deben administrar por 1 a 2 semanas, con periodos de descanso de 5 a 7 días teniendo control estrecho sobre las pruebas de función hepática, renal y tiempos de coagulación.

**Cuadro 4.** Clasificación funcional

*Clasificación funcional de la osteoartritis*

Subgrupo I	Capacidad funcional normal
Subgrupo II	Dolor, limitación en una articulación sin limitación de las actividades de la vida diaria
Subgrupo III	Dolor limitante
Subgrupo IV	Dolor incapacitante para realizar actividades de la vida diaria, laboral, recreativa y de traslado
Subgrupo V	Limitación para el autocuidado y la alimentación

Este cuadro de clasificación funcional le permite al médico establecer un programa de manejo, así como el pronóstico del paciente.

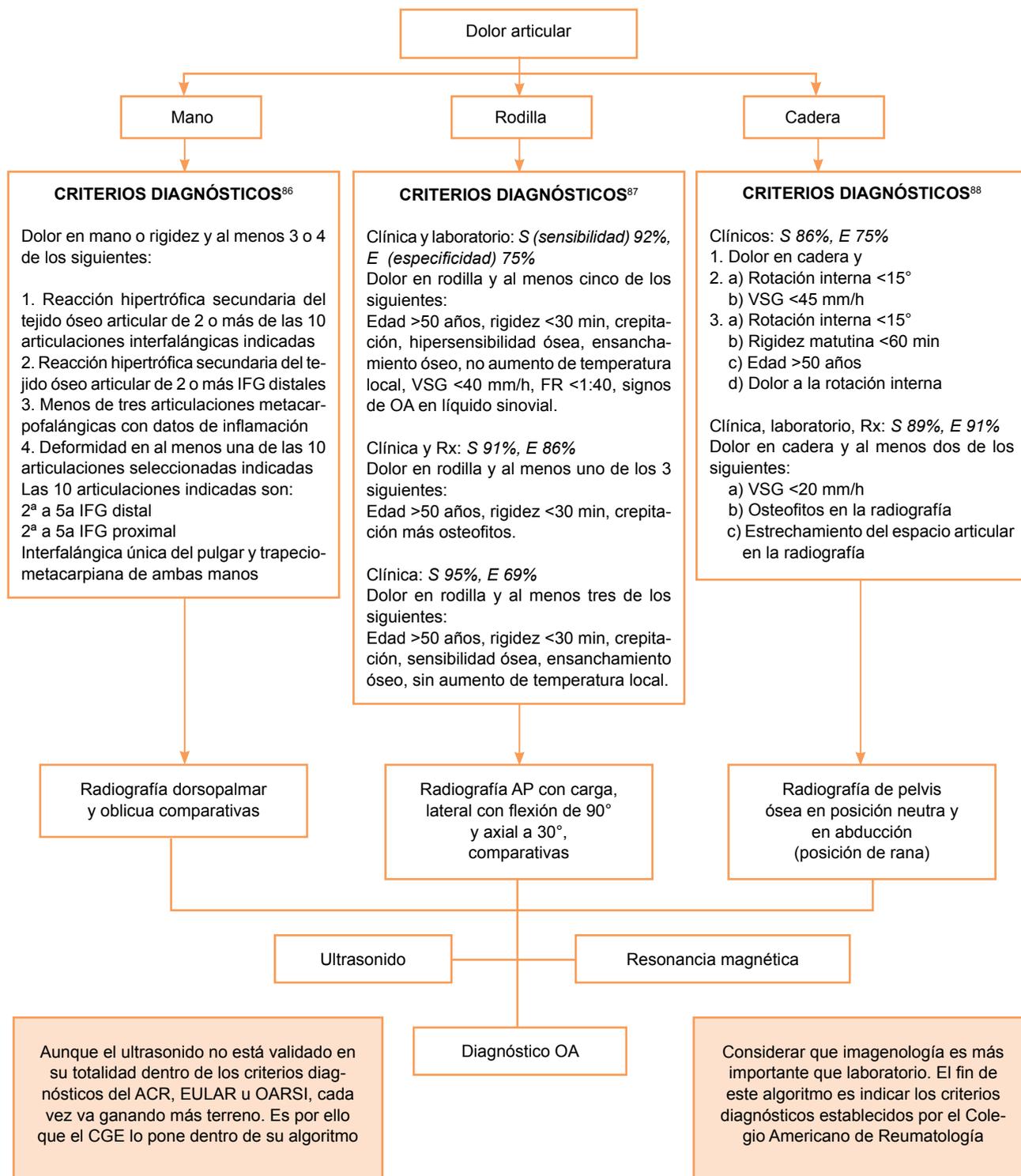


Figura 1. Algoritmo diagnóstico

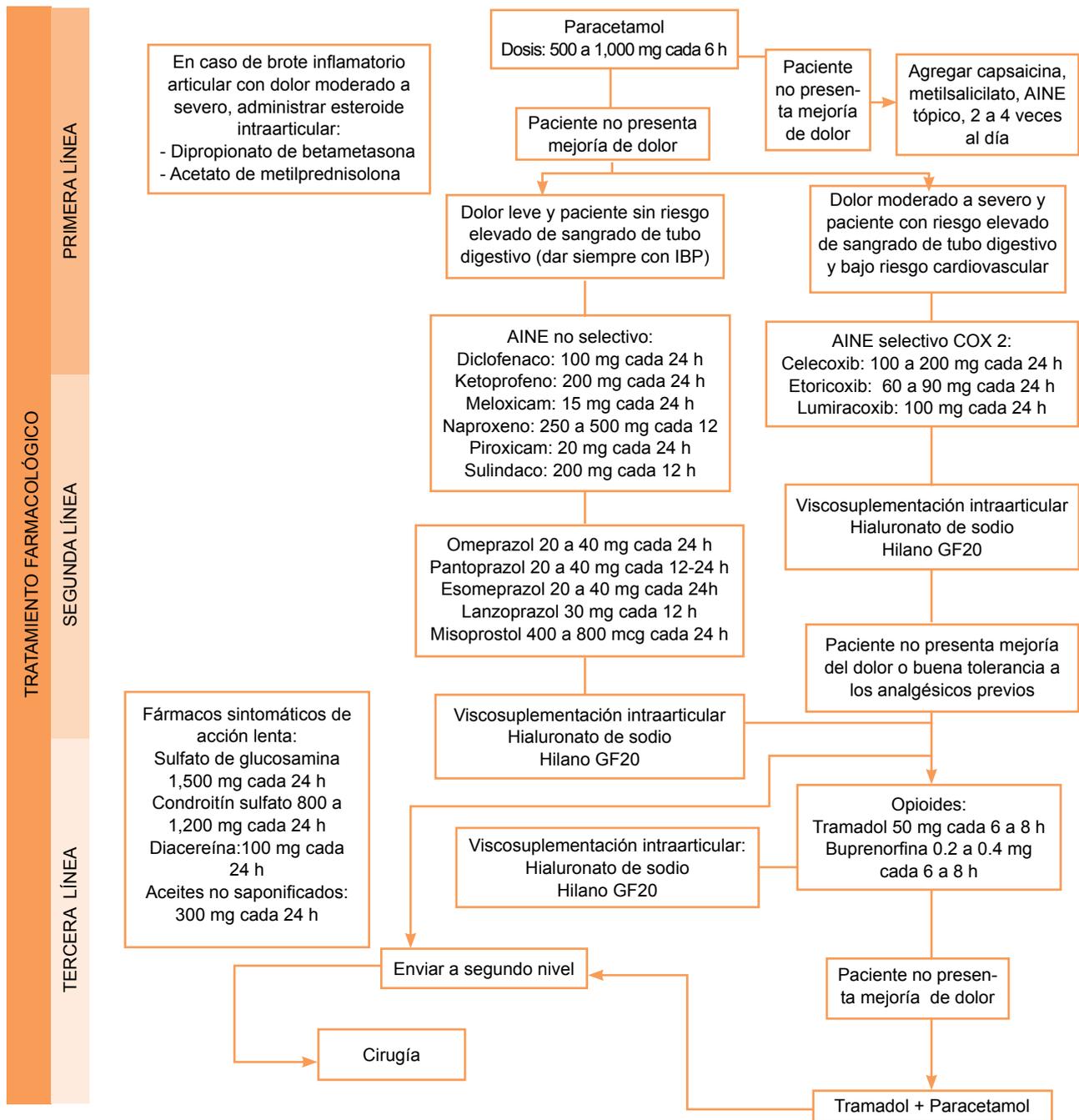


Figura 2. Algoritmo terapéutico



## Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna

Gerardo Palafox Castelán,\* Juan Pablo Martín del Campo Hurtado\*\*

*"No hay nada en la vida tan bello, tan grato y tan grande como las cosas misteriosas".  
Chateaubriand*

### RESUMEN

Cuando un paciente ha reunido los criterios del diagnóstico de fiebre de origen desconocido nos encontramos frente a un reto en el campo de estudio de la Medicina Interna. Se requieren las habilidades y experiencias de los médicos que la enfrentan, utilizando los métodos diagnósticos a su alcance, siempre bajo criterios clínicos que implican realizar continuas revisiones de estudios básicos, además de conocer y determinar la utilización de los más actuales y modernos complementos de diagnóstico.

Muchas enfermedades tendrán, como primera presentación, este signo, por lo que deben diagnosticarse con las herramientas clínicas habituales y estudiarse de manera inteligente y orientada con el auxilio de los métodos de laboratorio y gabinete (en ocasiones retomando valores iniciales) disponibles para el oportuno diagnóstico, debido a que muchos de estos padecimientos requieren ser tratados oportuna y rápidamente.

La información revisada en relación con la fiebre de origen desconocido aporta nuevos conceptos y maneras de abordar este problema que, hasta el momento, no han sido integrados. Ésta es la razón por la que se busca, en los siguientes párrafos, aportar una breve síntesis para emprender su estudio con un talante práctico y de fácil comprensión, sin perder la línea central de su estudio.

**Palabras clave:** fiebre de origen desconocido, Medicina Interna.

### ABSTRACT

When a patient has met the criteria for the definition of Fever of Unknown Origin (FUO), this represents a challenge in the study of Medicine by requiring skill and experience of medical diagnostic methods used to it, considering again basic studies, and maybe even to the most current and modern. Many diseases have as the first presentation this sign, so it should be suspected on clinical tools and be studied intelligently and directed by laboratory and imaging methods for the timely diagnosis of the same, because some diseases require diligent and swift treatment.

The revised information on ODF, it provides new concepts and ways to address that have not been integrated, that is why we seek through the following paragraphs give a brief summary to take an approach to its study in a spirit of practical and easily understood without losing the center line of study.

**Key words:** Fever of unknown origin, Internal Medicine.

\* Profesor de Posgrado en Medicina Interna.

\*\* Médico Residente de Medicina Interna.  
Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle en  
el Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia: Dr. Gerardo Palafox Castelán. Tlacotalpan 59,  
consultorio 700. México 06760, DF.

Recibido: 21 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Palafox-Castelán G, Martín del  
Campo Hurtado JP. Fiebre de origen desconocido. El reto de la  
Medicina Interna. Med Int Mex 2011;27(6):573-585.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La fiebre de origen desconocido, también llamada fiebre de origen a determinar o fiebre de origen oscuro, requiere un protocolo guiado y orientado, basado en los elementos de la historia clínica, con apoyo de diversos procedimientos, sin ser válido que a todos los pacientes se les someta a estos estudios de forma rutinaria. La fiebre es provocada por procesos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos o inmunológicos. Este signo clínico se acompaña, casi siempre, de: taquicardia, hipotensión, polipnea, ocasionalmente anorexia, sed, retraso en el va-

ciamiento gástrico, cefalalgia, astenia, adinamia, insomnio o sueño intranquilo, aumento de la excitabilidad neuronal, convulsiones, delirio, enrojecimiento facial, diaforesis, calosfríos, mialgias, artralgias, disuria, entre otros. Cuando la padecen pacientes adultos mayores los síntomas pueden precipitar padecimientos subyacentes, como: insuficiencia cardíaca o manifestar hipoxemia en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. Cuando la fiebre es mayor de 40.5°C, el paciente tendrá desorientación y las cifras mayores de 43.3°C pueden desencadenar coma.<sup>1,2</sup>

En la fiebre de origen oscuro, el primer requisito consiste en corroborar la fiebre e identificar un patrón de presentación. El segundo requisito es que la fiebre haya persistido durante un determinado tiempo (tres semanas). Keefer, en 1955, describió sistemáticamente las características clínicas diagnósticas en las alteraciones asociadas con fiebre prolongada sin diagnóstico preciso. Fue en 1961 cuando Petersdorf y Beeson, por primera vez, definieron la fiebre de origen oscuro clásica, describiéndola como: la temperatura mayor de 38.3°C en múltiples ocasiones durante un periodo de tres o más semanas sin obtener el diagnóstico preciso posterior a una semana de estudio con el paciente hospitalizado. En 1991 Durak y Street redefinieron el concepto: consideraron un estado febril mayor a 38.3°C en múltiples ocasiones, durante un periodo de más de cuatro semanas en pacientes no hospitalizados o tres días en pacientes hospitalizados, con resultados microbiológicos negativos luego de dos días de incubación. Así mismo, clasificaron la fiebre de origen oscuro de la siguiente manera:<sup>3-7</sup>

- Fiebre de origen oscuro clásica en pacientes inmunocompetentes.
- Fiebre de origen oscuro nosocomial.
- Fiebre de origen oscuro en pacientes neutropénicos.
- Fiebre de origen oscuro asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

#### **Fiebre de origen oscuro clásica en pacientes inmunocompetentes**

Criterios de Petersdorf y revisión durante tres días en el hospital, tres visitas como paciente ambulatorio o una semana de examinarse como paciente ambulatorio sin conocerse la causa de la fiebre. Hasta ese momento en

50% de los casos no se logra diagnosticar la enfermedad desencadenante.<sup>6</sup>

#### **Fiebre de origen oscuro nosocomial**

Pacientes hospitalizados con fiebre de por lo menos un día, sin un foco de infección previo a su admisión. Se requiere un mínimo de tres días para examinar al paciente y no poder establecer la causa del cuadro febril, con un mínimo de dos días, sin crecimiento en cultivos.

Algunas causas: tromboflebitis séptica y no séptica, embolismo pulmonar, medicamentos, sinusitis complicada en pacientes con sonda nasogástrica, infección de vías urinarias y neumonía.<sup>6</sup>

#### **Fiebre de origen oscuro en pacientes neutropénicos**

Fiebres recurrentes con cuenta de neutrófilos menor de 500 por mm<sup>3</sup>, o se espera que disminuyan por debajo de esta cifra en 1 o 2 días. Además, se han estudiado durante tres días, sin un diagnóstico establecido con un mínimo de dos días sin crecimiento en cultivos.

Algunas causas: infecciones bacterianas, candidiasis hepatoesplénica y aspergilosis.<sup>6</sup>

#### **Fiebre de origen oscuro asociada con VIH**

Paciente ambulatorio con fiebres recurrentes en un periodo de cuatro semanas o paciente hospitalizado con fiebre recurrente en un lapso de tres días, con un mínimo de dos días, sin evidencia de crecimiento en cultivos.

Algunas causas: *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, linfomas y medicamentos.<sup>6</sup>

#### **Inicio del protocolo de estudio de pacientes con fiebre de origen oscuro**

El pensamiento adquirido para el estudio de la fiebre de origen oscuro requiere de adiestramiento y destreza por parte del especialista en Medicina Interna, quien busca adaptar el protocolo de estudio a las condiciones del paciente. La edad, el género, el estado nutricional, las enfermedades asociadas, los antecedentes familiares o personales, los viajes recientes, permiten individualizar el estudio de cada caso; sin embargo, siempre ha existido un problema que corresponde a la solicitud de los estudios de laboratorio o gabinete establecidos para que se de inicio al protocolo de estudio. Estos estudios son los que deben aplicarse antes que el paciente pueda encajar en el

concepto de fiebre de origen desconocido.<sup>7</sup> Una sugerencia del protocolo de estudio es la propuesta por Arnow y Flaherty, acerca del mínimo de investigaciones que deben tener los pacientes para ser incluidos en la definición de fiebre de origen oscuro de manera apropiada, para mostrar la totalidad de estudios, que recomienda la revisión de la cita bibliográfica proporcionada.<sup>8</sup>

La prueba para VIH debe solicitarse en todo caso de fiebre de origen oscuro tomando con mayor importancia el síndrome retroviral agudo, con una presentación clínica similar al síndrome mononucleósico, con fiebre en 96%, linfadenopatías en 74%, faringitis y rash maculopapular en 70%, mialgias, artralgias en 54%, diarrea y cefalea en 32%, siguiendo la hepatoesplenomegalia, pérdida de peso sin causa aparente y candidiasis oral. Cuando la infección por VIH se confirma debe solicitarse conteo de células CD4, si es posible cuenta CD8 y relación CD4/CD8. Además, carga viral y recordar que los pacientes pueden evolucionar como típicos (60%, tiempo entre infección y evolución de SIDA sin tratamiento, de 10 a 12 años), rápidos (10 a 20% evolucionan en menos de cinco años), lentos (libres de SIDA por más de 15 años con cifras de CD 4 normales, carga viral menor de 10,000 copias RAN/mL) y los no progresados a largo plazo (sólo 1% fueron infectados en un lapso de ocho años, sin tratamiento, CD4 normales, carga viral de 500 a 1000 copias/RNA/mL).<sup>37,38</sup>

### **Pruebas diagnósticas para protocolizar al paciente con fiebre de origen oscuro**

#### ***Estudios de laboratorio en su primera fase***

El protocolo de estudio de la fiebre de origen oscuro debe iniciarse con estudios sencillos, comenzando con la biometría máximo de 6, para muestra de anaerobios y hongos, con tiempo mínimo promedio de cultivo de dos semanas (para el grupo HACEK, para mayor detalle véase el Cuadro 2), análisis de orina, sangre oculta en heces (considerando que la causa principal de los resultados positivos en las personas jóvenes son los pólipos y colitis ulcerosa y en personas adultas el cáncer de colon o recto). Hay que recordar que el examen PPD puede resultar negativo en tuberculosis miliar, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, desnutrición y SIDA.<sup>2,3,7-20</sup>

#### ***Estudios de gabinete en su primera fase***

Radiografía de senos paranasales, de tórax y abdomen, procedimientos de imagen simples, como el ultrasonido

abdominal (vía hepatobiliar, riñones y bazo) y ultrasonido pélvico (vejiga, próstata, útero y anexos), ecocardiografía transtorácica-transesofágica (endocarditis bacteriana, criterios de Duke, pericarditis, endocarditis trombótica no bacteriana, mixomas auriculares), ultrasonido Doppler de miembros superiores e inferiores (ver el apartado de imagenología en el Cuadro 3), siendo todos ellos en ocasiones suficientes para integrar un diagnóstico en pacientes con fiebre de origen oscuro clásica.<sup>2,3,7-20</sup>

#### ***Estudios de laboratorio complementarios***

El estudio de la proteína C reactiva toma importancia cuando se secreta por el hígado, dependiendo su regulación de citocinas, como la interleucina 1 (1beta), la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral; se produce en las 4 a 6 horas posteriores a la lesión del tejido o inflamación del mismo. Su valor se encuentra con pico a las 36 horas del proceso de daño tisular. Todos los pacientes con un gammagrama con leucocitos marcados 111In positivo tendrán un valor de PCR elevado.

Pulliam y colaboradores demostraron que la PCR cuantitativa es más sensible, más específica y con mayor valor predictivo en casos de bacteremia y neumonía ocultas, así como infecciones bacterianas severas, como una sola entidad, esto con un predominio en niños y adolescentes. La infección de vías urinarias es la principal causa de su elevación en estos grupos de edad; sin embargo, en parte de su trabajo el autor menciona que los tres estudios citados suelen sobreponerse y demostrar, incluso que la PCR es equivalente o de menor utilidad que la cuenta total de leucocitos o la diferencial neutrofilica para procesos ocultos (bacteremia, neumonía o infección de vías urinarias).<sup>3</sup> En los niños, la elevación de la PCR sugiere, en la mayoría de los casos, procesos infecciosos, pero también suele observarse en otras afecciones inflamatorias, no así en casos de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical en pacientes menores de cinco años.<sup>21</sup>

Entre los nuevos biomarcadores, la procalcitonina se utiliza en enfermedades agudas y debe considerarse al pensar en procesos inflamatorios e infecciosos (bacterianos), con elevación de hasta mil veces su valor normal, sobre todo en sepsis y meningitis, con una sensibilidad de 96 y especificidad de 87%. Además, su elevación es más temprana que la PCR, y es de nula importancia en infecciones virales.

Es necesario correlacionar los estudios de laboratorio y gabinete porque un paciente con infección o inflamación

**Cuadro 1.** Causas de fiebre de origen oscuro<sup>6,7,8,29,30</sup>

<i>Infecciones generalizadas</i>	<i>Neoplasias</i>	<i>Alteraciones en la termorregulación</i>
Tuberculosis	Malignas	Central
Tifoidea	Enfermedad de Hodgkin	Tumor cerebral
Endocarditis infecciosa	Linfoma no Hodgkin	Evento vascular cerebral
Brucelosis	Histiocitosis maligna	Encefalitis
Paludismo	Leucemia	Disfunción hipotalámica
Virus de Epstein Barr	Granulomatosis linfomatoide	
Citomegalovirus	Hepatoma	Periférica
VIH	Carcinoma renal	Hipertiroidismo
	Carcinoma pancreático	Feocromocitoma
	Cáncer broncogénico	
	Cáncer de colon	
	Cáncer de vesícula biliar	
	Sarcoma	
	Benignas	
	Mixoma atrial	
	Enfermedad de Castleman	
	Angiomiolipoma renal	
<i>Infecciones localizadas</i>	<i>Otras</i>	<i>Enfermedades metabólicas</i>
Abscesos intraabdominales o pélvicos	Tromboembolia pulmonar	Insuficiencia suprarrenal
Abscesos perirrenales	Fiebre del Mediterráneo	Neutropenia cíclica
Pielonefritis	Fiebre facticia	Urticaria, amiloidosis
Colecistitis	Disección aórtica	Enfermedad de Fabry
	Medicamentos	Hipergammaglobulinemia D
	Hematomas	Síndrome de Muckle-Wells
	Gota	Hipertrigliceridemia tipo V
	Hemoglobinopatías	
	Cirrosis	
	Síndrome post infarto de miocardio	
	Embolia pulmonar recurrente	
	Tiroiditis subaguda	
	Necrosis de tejidos	
<i>Enfermedades del tejido conjuntivo</i>	<i>Enfermedades granulomatosas</i>	
Angeítis necrosante	Enfermedad de Crohn	
LES	Hepatitis granulomatosa	
Artritis reumatoide	Granuloma de la línea media	
Enfermedad de Still	Granulomatosis de Wegener	
Enfermedad de Behcet	Sarcoidosis	
Eritema multiforme		
Eritema nodoso		
Arteritis de la temporal/ polimialgia reumática		
Vasculitis/ neumonitis con hipersensibilidad		
Enfermedad mixta del tejido conectivo		
Poliarteritis nodosa		
Fiebre reumática		
Síndrome de Schnitzler		
Enfermedad de Takayasu		
Enfermedad de Weber-Christian		
Policondritis recidivante		

\* Consideramos las enfermedades infecciosas más frecuentes, por lo que se recomienda revisar la bibliografía para un detalle más fino de estas causas.

**Cuadro 2.** Puntos clave obtenidos por la historia clínica que pueden sugerir el abordaje inicial<sup>35</sup>

Ingestión de medicamentos o intoxicación	Intoxicación/fiebre por gases Intoxicación/fiebre medicamentosa (antimicrobianos beta lactámicos, quinidina, antineoplásicos, fenitoína...)	Historia reciente de evento vascular cerebral	Endocarditis con cultivo negativo Arteritis de Takayasu Poliarteritis nodosa
Historia de mordedura por garrapata	Enfermedad de Lyme Enfermedad por Bartonella	Tos productiva	Tuberculosis Coxiella Psitacosis Fiebre tifoidea Cáncer pulmonar Fiebre reumática
Contacto con animales/pájaros	Psitacosis Leptospirosis Brucelosis Toxoplasmosis Bartonelosis Coxiella Mordedura de rata	Visión borrosa o dolor ocular	Arteritis de la temporal Endocarditis con cultivo negativo Absceso cerebral Arteritis de Takayasu
Mialgia	Triquinosis Endocarditis con cultivo negativo Poliarteritis nodosa Artritis reumatoide Fiebre del Mediterráneo Polimiositis	Fatiga	Carcinoma Linfoma Infección por citomegalovirus Fiebre tifoidea Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Toxoplasmosis
Cefalalgia	Enfermedad por Bartonella Mordedura de rata Meningoencefalitis crónica Malaria Brucelosis Tumores en el sistema nervioso central	Dolor abdominal	Poliarteritis nodosa Fiebre del Mediterráneo Enfermedad por Bartonella
Confusión/ deterioro del estado cognitivo	Meningitis por sarcoidosis/ tuberculosis/ criptococosis/ Carcinomatosis Osteomielitis vertebral Malignidad del SNC Brucelosis Fiebre tifoidea Infección por VIH	Dorsalgia-lumbalgia	Brucelosis Endocarditis con cultivo negativo
* Endocarditis de cultivo negativo: Considerar Grupo HACEK ( <i>Haemophilus aphrophilus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> ), <i>Bartonella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , hongos.		Cervicalgia	Tiroiditis subaguda Enfermedad de Still Arteritis de la temporal Mastoiditis Flebitis yugular séptica

**Cuadro 3.** Posibles causas de enfermedad de origen oscuro en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>5-8</sup>

Condiciones de mayor frecuencia	Comentarios
Infecciones por micobacterias Infecciones bacterianas	La causa más frecuente Abscesos y colecciones ocultas, endocarditis, sífilis, sepsis dental, infecciones sistémicas por bacterias entéricas.
Leishmaniasis visceral Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Infecciones fúngicas diseminadas Infecciones virales diseminadas Linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y otras malignidades	Criptococosis, histoplasmosis, penicilinosis Citomegalovirus, herpes simple, herpes varicela zoster, parvovirus. Sarcoma de Kaposi
<i>Condiciones de menor frecuencia</i>	
Enfermedades del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Still, poliarteritis nodosa, arteritis de células gigantes.
Patología endócrina Neoplasias	Alteraciones tiroideas Tumores sólidos (renal, colon), leucemias, histiocitosis maligna. Malaria, absceso hepático amibiano, cryptosporidiasis, babesiosis. Enfermedad de Castleman, sarcoidosis, fiebre facticia.
Infecciones parasitarias Misceláneas	

puede no demostrar anomalías en la radiografía de tórax. Si tiene cifras disminuidas en la cuenta de neutrófilos 85% de los pacientes tienen imágenes evidentes de neumonía en la radiografía, con una cuenta de neutrófilos mayor de 1000/mm<sup>3</sup>, no así los que carecen de evidencia, con una cuenta en 81% de los casos menor de 1000/mm<sup>3</sup> de polimorfonucleares y 70% con menos de 500 polimorfonucleares por milímetro cúbico. Es más frecuente que aparezcan infecciones si el paciente tiene cifras de neutrófilos menores de 3,000 células por mm<sup>3</sup>. Boogs y Raab demostraron causas frecuentes, como bacteremias y neumonías. Silver demostró que los pacientes con neutropenia y fiebre de origen oscuro tendrían faringitis e infección de vías urinarias como agentes causantes. Está demostrado que hay mayor riesgo de infección si las cuentas de neutrófilos y linfocitos están disminuidas (con evolución desfavorable con neutropenia aislada respecto a la linfopenia aislada).<sup>22</sup>

En la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar son de gran apoyo la toma de hemocultivo, tinciones, PCR y adenosin deaminasa. Un cultivo positivo se considera evidencia de diseminación de *Micobacterium avium*; cuando se obtienen cultivos negativos y permanece en la idea del clínico la existencia de tuberculosis pulmonar, siempre debe considerarse realizar la aspiración y cultivo de médula ósea. Para cuadros fúngicos, como la histoplasmosis, puede encontrarse elevación de la deshidrogenasa láctica,

además es de utilidad el hemocultivo, cultivo de médula ósea y biopsia de la misma.<sup>23</sup>

#### **Estudios de gabinete, estudios invasivos y biopsias**

El estudio de la fiebre de origen oscuro continúa con estudios más complejos, incluso invasivos; sin embargo, debe hacerse la continua exploración física del paciente, reinterrogando signos y síntomas, si es necesario considerar nueva toma de estudios de laboratorio y gabinete. Las herramientas con las que a continuación damos seguimiento al estudio de la fiebre de origen oscuro son la endoscopia alta y baja, la toma de biopsia (todo estudio biopsiado debe cultivarse para bacterias, micobacterias y hongos, con tinciones de hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson, plata, azul de Prusia, Ziehl-Neelsen, Giemsa, por mencionar algunas; están contraindicados para la ejecución de biopsia la hemoglobina menor de 10 mg/dL, cuenta plaquetaria menor a 80,000, tiempo de protrombina mayor a 4 segundos del control o actividad de protrombina menor a 60%, alteraciones de la coagulación, derrame pleural derecho y ascitis en caso de ser biopsia hepática, falta de cooperación del paciente y deberán contar con una imagen previa de ultrasonido o tomografía),<sup>24</sup> estudios más completos como la tomografía computarizada simple-contrastada o de alta resolución, broncoscopia con lavado bronquioloalveolar, resonancia magnética (superior a la TAC en demostrar

abscesos intraabdominales y disección aórtica) y estudios de medicina nuclear.<sup>3,7,8,10,11,13,15,16,17, 19,20</sup>

La biopsia hepática siempre tendrá mayor beneficio y mayor sensibilidad cuando se acompañe de hepatomegalia, esplenomegalia y fosfatasa alcalina elevada, con un valor predictivo de hasta 86.1% cuando presente organomegalia. La biopsia puede realizarse en forma externa guiada por ultrasonido o, bien, a través de laparoscopia. Holtz y colaboradores describen que aunque la patología infecciosa es la más frecuente en los pacientes con fiebre de origen oscuro, los abscesos abdominales y la patología hepatobiliar es lo menos frecuente en pacientes inmunocompetentes.<sup>5</sup>

La biopsia percutánea hepática en pacientes con VIH tiene una sensibilidad alta y permite realizar el diagnóstico definitivo en 43.1% y contribuye al mismo en 22.4% adicional.<sup>5,25</sup> Tiene una sensibilidad de 72.5% para diagnosticar histoplasmosis y tuberculosis, evidenciando granulomas. Además, se logran identificar otras causas de fiebre de origen oscuro en VIH: diseminación por citomegalovirus, linfoma y la enfermedad por el complejo de *Mycobacterium avium*. El estudio hepático invasivo es de importancia porque una imagen por tomografía o ultrasonido puede mostrar falsos positivos con resultados normales. Además, las pruebas de función hepática tienen resultados alterados en pacientes con patología hepática con fiebre de origen oscuro y en pacientes con hígado no

afectado y fiebre de origen oscuro.<sup>5,24</sup> Las complicaciones de la biopsia hepática se reportan en 0.06 a 0.32%; la mortalidad como causa de la biopsia se reporta en 0.009 a 0.12%.<sup>13</sup>

La biopsia de médula ósea es una herramienta segura en el diagnóstico de la fiebre de origen oscuro, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, como lo es en los pacientes con la infección por VIH, pacientes con neutropenia, con hipogamaglobulinemia (IgG menor al 50%) y quienes han recibido un trasplante de órgano.<sup>1</sup> Hot y colaboradores estudiaron pacientes inmunocompetentes, entre 20 y 88 años de edad, con duración de la fiebre en promedio de 43 días (21-350 días), debe realizarse biopsia de médula ósea en los primeros 10 días de la hospitalización, con un cuadro mínimo de 57 días de fiebre. Los resultados aportados en estos pacientes fueron: infección en 17.7%, neoplasia en 28.4%, enfermedad inflamatoria no infecciosa en 24.6%, misceláneo en 10.7% y sin diagnóstico en 18.6%.<sup>25</sup> Se concluye que este método de investigación de la fiebre de origen oscuro no es de gran apoyo en pacientes inmunocompetentes (con una utilidad sólo de 0 a 2%), no así en pacientes con VIH que logran un diagnóstico hasta en 37.9%.<sup>12,13,25</sup> Un apoyo en el pensamiento del clínico, previo a la toma de biopsia de médula ósea, o en caso de positividad para ésta, es la revisión clínica y de laboratorio. Se encuentra asociación la mayoría de las veces con trombocitopenia, anemia (de manera prioritaria la cuenta de hemoglobina), deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina elevadas; no así la proteína C reactiva y la sedimentación eritrocitaria.<sup>9,27,28</sup>

**Cuadro 4.** Padecimientos más frecuentes observados en los pacientes con SIDA, según el conteo celular CD4+<sup>7</sup>

Padecimiento	Conteo de linfocitos CD4+/mm <sup>3</sup>
Angiomatosis bacilar	Cualquier cifra
Infecciones gastrointestinales	Menor a 200
Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	Cualquier cifra
Diarrea por <i>Cryptosporidium</i>	Menor a 100
Diarrea por citomegalovirus	Menor a 50
Diarrea por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cualquier cifra
Diarrea por micobacterias atípicas	Menor a 50
Diarrea por <i>Microsporidium</i>	Menor a 50
Candidiasis esofágica	Menor a 100
Toxoplasmosis cerebral	Menor a 200
Criptococosis cerebral	Menor a 50
Retinitis por Citomegalovirus	Menor a 50
Linfoma primario del sistema nervioso central	Menor a 40
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Menor a 200
Neumonía por <i>Mycobacterium avium</i>	Menor a 100
Neumonía por hongos	Menor a 200
Sarcoma de Kaposi	Cualquier cifra
Linfoma	Menor a 200
Leishmaniasis visceral	Menor a 200

**Cuadro 5.** Clasificación de vasculitis según el consenso establecido en Chapel-Hill en 1993

Vasculitis de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteritis de grandes vasos (temporal)</li> <li>• Arteritis de Takayasu</li> </ul>
Vasculitis de medianos vasos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panarteritis nodosa</li> <li>• Enfermedad de Kawasaki</li> </ul>
Vasculitis de pequeños vasos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatosis de Wegener</li> </ul>
Síndrome de Churg-Strauss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliangeítis microscópica</li> </ul>
Púrpura de Henoch Schonlein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis crioglobulinémica esencial</li> <li>• Vasculitis leucocitoclástica cutánea</li> </ul>



La utilidad de la biopsia de médula ósea y el cultivo de la misma es motivo de controversia en pacientes con VIH, es mayor la efectividad cuando se suma este método diagnóstico con el hemocultivo, prioritarios para evidenciar procesos por micobacterias e infecciones por hongos. (La biopsia de médula ósea es pobre para realizar el diagnóstico de linfoma en pacientes con VIH, debido a que esta neoplasia sólo afecta 30% de la médula por encontrarse en un estadio intermedio-alto.)<sup>26</sup> Después de realizar la biopsia de médula ósea debe teñirse y cultivarse, para aerobios, anaerobios y micobacterias. En su estudio pueden observarse depósitos de hierro, hiperplasticidad, plasmocitosis intersticial, eosinofilia, nódulos linfoides; sin embargo, no representan claves diagnósticas de la fiebre de origen oscuro. Los pacientes que ya presentaban algún curso esteroide, no tienen diferencia estadística en los reportes de resultados de la biopsia.<sup>25</sup>

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune debe considerarse de suma importancia en pacientes que inician el tratamiento antirretroviral junto con el tratamiento para micobacterias, con una prevalencia de 23% en los que padecen ambas infecciones vs 10% en quienes sólo tienen tratamiento contra la micobacteria. Esto es de importancia clínica debido a que estos pacientes, de manera súbita, pueden mostrar un estado febril con deterioro clínico o radiológico.<sup>4,22</sup>

### Última fase de estudio

La laparotomía o laparoscopia exploradora aún está referida en la bibliografía como parte del estudio de la fiebre de origen oscuro en caso de que todo lo anterior falle. La mortalidad es de 4 y 12% por complicaciones.<sup>13</sup> Durante el procedimiento deberán recolectarse biopsias de hígado, bazo, ganglios mesentéricos, retroperitoneales, mesenterio, grasa, músculos en manecillas del reloj y realizar, incluso, apendicectomía. Siempre debe considerarse el inicio del tratamiento empírico para tuberculosis después que se hayan descartado cada uno de los métodos diagnósticos. También deben tenerse bases sólidas para iniciar la profilaxis antibiótica.<sup>7,8,29,35,36</sup>

### Medicina nuclear

El 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) con tomografía por emisión de positrones (PET) es uno de los recientes avances en imagenología considerados en el estudio de la fiebre de origen oscuro; antes de establecer el satisfactorio

uso de este método es conveniente recordar la biocinética del marcador FDG.<sup>15</sup>

La captura celular del FDG puede entenderse por tres mecanismos:

1. Difusión pasiva.
2. Por transporte activo (transportador de Na/glucosa en vía renal e intestinal).
3. A través de los GLUT 1-13, es principalmente en el tejido maligno donde frecuentemente se encuentran los GLUT 1, 3 y 5 en el tubo gastrointestinal (esófago, colon, páncreas), pulmón, cabeza y cuello y tejido tiroideo, entre otros.<sup>15</sup>

El FDG se fosforila en el interior de la célula por la hexocinasa (4 isoenzimas) hasta 2'-FDG-6 fosfato; las de mayor importancia son en el tejido maligno; la hexocinasa II y, en menor proporción la tipo I; el contenido de la glucosa-6-fosfatasa que revierte la fosforilación del (18F) FDG es débil en múltiples tejidos y tumores y es en estos tejidos donde 2'-FDG-6 fosfato es atrapado.<sup>15</sup>

El marcador aplicado por vía intravenosa se capta en tejidos con gran consumo de glucosa; se filtra en el glomérulo renal y una pequeña proporción se reabsorbe en el túbulo renal; con esto puede obtenerse la imagen transcurridos apenas 30 a 60 minutos. (En el tejido cerebral se observa una gran acumulación, sobre todo en la corteza y los ganglios basales; en el corazón es poca la captura que con frecuencia es en parches. En el aparato gastrointestinal depende del peristaltismo, donde es difuso o circunscrito. En la médula ósea la captura es elevada, sobre todo en pacientes febriles porque las interleucinas incrementan la presentación de los transportadores tipo GLUT.)<sup>15</sup>

*Leucocitos marcados* se basa en la inflamación, por sí sólo tiene una eficacia de 40 a 80% para diagnóstico en fiebre de origen oscuro. La captura del marcador se efectúa en los granulocitos hasta 87%, ocurriendo de manera óptima con una temperatura de 37°C. La captura sucede en los primeros 60 minutos. De igual manera, el marcador FDG ingresa en los neutrófilos en donde encuentra células activadas en un proceso inflamatorio con expresión de GLUT 1 y 3 sin intervenir el proceso de estímulo por interleucinas. En el neutrófilo es más evidente la captura del marcador luego de 24 horas debido a la activación de genes con síntesis de novo del GLUT 1.<sup>15</sup> Las hiperglucemias (mayores de 180 mg/dL) disminuyen la expresión de GLUT 1 en lesiones

inflamatorias no infecciosas y GLUT 3 en las de origen infeccioso. Además, disminuye la captura del marcador en células mononucleares de sangre periférica con cifras mayores de 250 mg/dL; en cambio, cuando se encuentran células tumorales, se afectan poco con la hiperglucemia. Esto puede explicarse porque las cifras elevadas de glucosa predisponen a hiperinsulinemia secundaria con expresión de GLUT 4 y captura de glucosa en tejidos como: corazón, tejido graso y músculo estriado, que disminuyen la expresión del resto de transportadores.<sup>15</sup> Este método diagnóstico abarca un gran espectro de posibles etiologías causantes de fiebre de origen oscuro. Una vez evidenciado el tejido, continuará la investigación con otros métodos más específicos y quizá invasivos. Hasta el momento, los estudios prospectivos<sup>30</sup> y retrospectivos<sup>27</sup> han estudiado población con fiebre de origen oscuro del subtipo clásico.<sup>15</sup>

Los estudios de Medicina Nuclear juegan un papel diagnóstico importante como procedimiento de segunda línea en el manejo de hasta un tercio de pacientes con fiebre de origen oscuro clásica. Luego de comprender el mecanismo de la FDG, se recuerda que los pacientes deben llevar una dieta sin carbohidratos un día previo al estudio, para disminuir así la captura del marcador en el miocardio. Se inyectan, aproximadamente, 4 MBq (0.1 mCi/kg de F18-FDG, con máximo de 333 MBq (9 mCi). El estudio se inicia a los 90 minutos posteriores a la administración del marcador y finaliza a los 30 minutos.

El estudio de la fiebre con 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucosa permite, tempranamente, la detección focal de la afección incluso sin cambios anatómicos, al mismo tiempo implica también patrón de autoinmunidad por la inflamación de base. En la última década, el FDG ha reemplazado a otros métodos, como los leucocitos marcados y el 67galio-citrato por múltiples razones; en primer lugar, se acumula en focos infecciosos, focos de malignidad, granulomas y en procesos inflamatorios no infecciosos; no requiere estímulo para lograr la migración del radiomarcador. Es posible un diagnóstico rápido en dos horas y es de 24 horas con leucocitos marcados, con 111In o con 99mTc-HMPAO y de hasta 48 horas con el 67galio-citrato; además, tiene mayor sensibilidad. Sin embargo, un inconveniente es su excreción, debido a que al ser del tipo renal, limita la identificación de alguna afección a través de esta vía.<sup>3</sup>

El estudio con leucocitos marcados no se ha descartado como método diagnóstico y como valoración de un

tratamiento. Es de gran utilidad en patología inflamatoria (infecciosa abdominal, como por ejemplo, en el estudio de infección de orificios de salida en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria, a través de gamagramas abdominales con marcador leucocitario de 99mTc- HM-PAO con una sensibilidad de 83% y especificidad de 75% y sensibilidad de 100% para el diagnóstico de peritonitis). El diagnóstico oportuno es decisivo por la mortalidad hasta de 10%. Llega a encontrarse, incluso, en 85% de *S. aureus* como agente causal.<sup>21,31</sup> El diagnóstico de peritonitis se realiza con la siguiente tríada: dolor abdominal, signos de irritación peritoneal, líquido peritoneal turbio más o menos mayor de 100 células por mililitro, más de 50% de neutrófilos y cultivo positivo de líquido peritoneal; dos o más hacen el diagnóstico.<sup>20</sup> Es de gran apoyo diagnóstico en padecimientos como: enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pélvica inflamatoria, sepsis intraabdominal, apendicitis e infecciones posquirúrgicas.

El estudio con 67galio-citrato también es de gran utilidad en patología abdominal (además de apoyo pulmonar para padecimientos como sarcoidosis y neumonía por *P. jirovecii*), aunado al uso de la TAC, pero con una sensibilidad pobre, como se describe más adelante. Otros radiotrazadores utilizados con menor éxito son los antibióticos-99mTc, anticuerpos antigranulocitos-99mTc, octeoscan-111In, HIG-99mTc, proteínas y péptidos (IL-1,2 y 8), MIBG-I131 y anticuerpos monoclonales que por el momento no se tienen datos concluyentes de su valor diagnóstico.<sup>32,33</sup> El estudio más habitual en procesos infecciosos es con galio67, excepto en el proceso agudo de osteomielitis y en la actualidad en procesos malignos, aunque en años previos era el HIG-99mTc el principal marcador en los procesos infecciosos.<sup>19,20,31,32</sup>

En la fiebre de origen oscuro se revisaron diversos métodos diagnósticos que llevaron a la conclusión de que: la biopsia hepática tiene rendimiento diagnóstico de 14 a 17% y la biopsia de médula ósea sólo 2%, criterios de Duke con especificidad de 99%. La TAC de abdomen aporta una sensibilidad y especificidad de 71%. El gamagrama con Tc99 tiene sensibilidad de 40 a 75% y especificidad de 93 a 94%. La IgG marcada con In111 tiene 69 a 79% y 47 a 82% de especificidad y sensibilidad, respectivamente. Los leucocitos marcados con In111 tienen especificidad de 78 a 86% y sensibilidad de 45 a 60%, el galio 67 sensibilidad de 54-67% y especificidad de 70-78%. La laparoscopia-laparotomía diagnóstica no se recomienda en la actualidad

porque se cuenta con estudios novedosos, como la tomografía y Medicina Nuclear, que sólo proporcionan mayor morbilidad y mortalidad.<sup>19</sup>

### ¿Por qué utilizar el FDG-PET?

El estudio de FDG-PET tiene una sensibilidad de 81 a 84% y especificidad de 86% para detectar la causa del cuadro febril y el estudio de <sup>67</sup>galio-citrato tiene una sensibilidad de 67% y especificidad de 78%; sin embargo, el marcador FDG contribuye hasta en 55% con el diagnóstico final de la fiebre de origen oscuro; además cualquier foco anormal evidenciado por el galio, que indudablemente será detectado por el FDG-PET.<sup>15,32</sup>

### Enfermedades del tejido conectivo y métodos de imagen

Las enfermedades del tejido conectivo y algunas vasculitis son parte de las causas de la fiebre de origen oscuro en la forma clásica. (Cuadro 2) La arteritis de células gigantes, acompañada o no de polimialgia reumática, representa 17% de los casos de fiebre de origen oscuro en pacientes de edad avanzada. En este grupo, pese a la edad, habrá que considerar que este tipo de enfermedades suele tener síntomas no clásicos, como la arteritis de Takayasu, motivo por el que a pesar de tener resultado positivo en el estudio de galio se busca la detección con FDG-PET, por lo que en la actualidad persiste como una causa de fiebre de origen desconocido, literalmente oculta y subdiagnosticada (puede tener falsos negativos en vasos menores de 4 mm). Con el FDG-PET puede monitorizarse la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>11,15</sup> En estas enfermedades tiene una sensibilidad de 77 a 92% y alta especificidad de 89 a 100% en el diagnóstico, tratándose de las vasculitis de grandes vasos en pacientes sin tratamiento y con elevación de marcadores de fase aguda como causa de fiebre de origen oscuro, además de que es superior a la resonancia magnética en lo que respecta al estudio corporal total en el paciente con vasculitis de grandes vasos.<sup>15</sup> En vasculitis de medianos y pequeños vasos como: el síndrome de Churg-Strauss, la enfermedad de Wegener y la poliarteritis nodosa, pueden detectarse siempre que un vaso grande se encuentre afectado o haya daño inflamatorio en el tejido circundante.<sup>15</sup>

### Combinación de métodos de imagen

El híbrido de imágenes como PET/TAC y PET/resonancia magnética podrán tener mayor repercusión en el diagnós-

tico; el estudio híbrido con PET/TC logra establecer una localización preferencial en los abscesos de abdomen, bazo, hígado y cadera. Algunos de los diagnósticos encontrados con este método en pacientes con fiebre de origen oscuro son: neumonía, arteritis de vasos grandes y fiebre por medicamentos.<sup>3</sup> Después de excluir alguna enfermedad sistémica por otros medios diagnósticos, y si el PET/CT es negativo, debe evitarse la realización de más estudios en su investigación.<sup>3</sup> Keidar y su grupo proponen que el F-18 FDG PET/CT sea una modalidad no invasiva, utilizada como parte inicial en la investigación diagnóstica de pacientes con fiebre de origen oscuro; sin embargo, aún sin poder determinar su sensibilidad y especificidad.<sup>30</sup>

Los padecimientos oncológicos son un tema que se ha descuidado y permanece oculto por un desarrollo y presentación multicolor a través de diversos mecanismos, como la infección oculta, inflamación, vasculitis y neutropenia. En el primer año de cursar con fiebre de origen oscuro los pacientes tienen alto riesgo de padecer enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, sarcomas, tumores de hígado, cerebro, riñón, colon y páncreas, seguido de cáncer de próstata, vejiga, ovario, vesícula, estómago y recto.

Las neoplasias hepáticas malignas de origen mesenquimatoso son raras y menores a 1% de las lesiones malignas primarias. El angiosarcoma hepático es el más común, hasta en 36%, además de encontrar sarcomas embrionarios, leiomiomas y sarcomas inespecíficos. Todos ellos se manifiestan con: cuadro febril, anemia, dolor, pérdida de peso, tumores abdominales y hemoperitoneo; el diagnóstico se establece con apoyo de imagen y biopsia.<sup>39</sup>

El paciente puede llegar a tener: sarcomas, cáncer bucal, esofágico, gástrico, de colon, recto, hígado, vesícula y páncreas, seguido de cáncer pulmonar, mamario, cervicouterino, ovario, próstata, testículo, riñón, vejiga, ojo, cerebro, tiroides y procesos hematológicos posterior al año y en los siguientes 18 años (los de mayor frecuencia con pronóstico desfavorable si se diagnostica en el primer año de la fiebre de origen desconocido), posterior al año de cursar con fiebre de origen oscuro y tener la sospecha de patología neoplásica, es frecuente encontrar procesos hematológicos. La metástasis no varía, dependiendo del tiempo establecido para encontrar la procedencia del cáncer. Existen escasas revisiones que documenten la fiebre de origen oscuro asociada con neoplasia. Toft y su grupo estudiaron la población danesa de los años 1977 a

1997 y encontraron a la población mayor de 60 años más susceptible a padecer ambas afecciones juntas. Además, observaron una disminución significativa en la frecuencia de las enfermedades malignas, que fue incluso de 30% en el decenio de 1970, hasta 9% en la década de 1990, con demostración del apoyo de los métodos diagnósticos actuales, como la tomografía y la resonancia magnética.<sup>8,14, 15,19</sup>

## CONCLUSIONES

El concepto de fiebre de origen desconocido (fiebre de origen oscuro) ha asumido diversas denominaciones a través de los años, sin que esto permita dejar considerar a la fiebre *per se* como un signo clave de algún padecimiento que aún no se ha identificado; por lo que en muchos casos se convierte en uno de los protocolos de estudio más amplios y extenuantes en el área de la Medicina Interna. Este protocolo requiriere, frecuentemente, valoraciones multidisciplinarias y no puede limitarse a las enfermedades infecciosas, porque existen padecimientos inmunológicos, inflamatorios y neoplásicos.

La fiebre de origen oscuro se divide en cuatro categorías: 1) Clásica: en pacientes inmunocompetentes, 2) nosocomial, 3) en pacientes neutropénicos y 4) asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este protocolo es diferente en cada paciente (individualizado); comprende diferentes fases, empleando en cada una de ellas la experiencia clínica de los internistas, los antecedentes clínicos de la presentación del padecimiento, la exploración física minuciosa y repetida. Además, debe apoyarse con los estudios de laboratorio y de gabinete basados en los elementos más sencillos, hasta orientar la indicación de los nuevos biomarcadores e incorporar la utilidad de conocer la medicina molecular del genoma humano, hasta los estudios invasivos y de imagen más recientemente incorporados en el estudio de muchas enfermedades, gracias a los avances de la tecnología. Puede y debe partirse de los elementos diagnósticos con los que se disponga en el sitio donde se estudie al paciente.

En la actualidad, aún no existe un algoritmo estipulado que se aplique indiscriminadamente a todos los pacientes y no creemos que pueda disponerse de él en algún momento de la evolución de la Medicina, por eso los especialistas en Medicina Interna son y serán los responsables de actualizarse y conocer los avances de la tecnología para llevar a

cabo este actualizado y enriquecido protocolo de estudio que sigue siendo todo un reto en la medicina moderna.

## REFERENCIAS

- Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009; 169(21):2018-2023.
- Lozano F, León E, Gómez-Mateos J, et al. Fiebre de origen desconocido. Actitudes diagnósticas En: *Medicine* 1998; 3558-3566.
- García-Ordóñez M, Colmenero MJ, Jiménez-Oñate F, Martos F, et al. Diagnostic Usefulness of Percutaneous Liver Biopsy in HIV-Infected patients with Fever of Unknown Origin. *Journal of Infection* 1999;38:94-98.
- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, et al. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 16a ed. New York: McGraw-Hill, 2005;108-121.
- Cuello C, Támez L, Valdéz J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):103-109.
- Ruiz S, García A, Rodado S, De la Torre M, y col. Diagnóstico de las complicaciones infecciosas de la diálisis peritoneal continua ambulatoria mediante leucocitos marcados con 99mTc-HMPAO. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(6):403-413.
- Forsvoll J, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatrica* 2007;96:1670-1673.
- Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine* 2008;8:526-530.
- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, et al. A prospective study on the Epidemiology of Febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1296-1304.
- Firmansyah I, Jong J, Nainggolan L. Liver tuberculosis as an etiology in fever of unknown origin. *J Intern Med* 2005;37:91-93.
- Holtz T, Moseley R, Scheiman J. Liver biopsy in fever of unknown origin. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(1):29-32.
- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1296-1304.
- Gungor F, Karayalcin B, Gultekin M, Paksoy N, et al. Comparison of Tc-99m HIG and Ga-67 citrate in the evaluation of bacterial abscess in a rat model. *Annals of Nuclear Medicine* 1996;10(1):79-83.
- Toft, H, Mellekjær L, Vinther M, Johnsen S, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-855.
- Cunha B. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:867-915.
- Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *Anales de la Facultad de Medicina* 2004;65(2): 127-132.

17. Cummings S, Lally K, Pineiro-Carrero V, Beck D. Colonic leiomyoma. An unusual cause of gastrointestinal hemorrhage in childhood: Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990;33:511-514.
18. Lee N. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2002;347(3):200-206.
19. Mourad O, Palda V, Detsky A. A Comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Inter Med* 2003;163:545-551.
20. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998:993-1006.
21. Kjaer A, Lebech A. *Journal of Nuclear Medicine* 2002;43:140-144.
22. Ramiro HM, Lifshitz A, Halabe J, Frati MA. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. 3ª ed. México: Nieto editores, 2009;1217-1221, 1292-1306.
23. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, et al. Procalcitonin and C-Reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infection in febrile infants and children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-677.
24. Meller J, Sahlmann C, Gurocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009;53:51-63.
25. Alonso J. Estado actual de los estudios de medicina nuclear en procesos infecciosos e inflamatorios en España. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20(5):353-357.
26. Ortega M, Fuster D, Setoain X, Fuertes S, y col. Absceso del psoas como causa de dolor lumbar detectado mediante gammagrafía con galio en un paciente con sospecha de espondiloliscitis. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(4):282-283.
27. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG PET/ CT in diagnosis of fever of unknown origin. *Clinical Nuclear Medicine* 2009;34:862-868.
28. Bodey G. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chem* 2009;63 (Suppl 1):i3-i13.
29. Babu C, McQuillan O, Kingsto, M. Management of pyrexia of unknown origin in HIV-positive patients. *Int J STD & AIDS* 2009;20:369-372.
30. Bleeker C, Vos F de Kleijn, Mudde E, Dofferhoff A, Richter T, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The Yield of a Structured Diagnostic Protocol. *Medicine* 2007;86:26-38.
31. *Enciclopedia Hispánica*. Londres: Encyclopedia Britannica Publishers 1991;394-395.
32. Lifshitz A. Fiebre y otras formas de elevación térmica. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59(2):130-138.
33. Arnaud H, Schmulewitz L, Viard J, Northolary O. Fever of Unknown Origin in HIV/AIDS Patients. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1013-1032.
34. Klustersky J. Why empirical therapy? *J Antimicrobial Chemother* 2009;63(Suppl): i14-i15.
35. Pizzo P. Where do we go from here? *J Antimicrobial Chemother* 2009;63(Suppl 1): i16-i17.
36. Williams K. Why monotherapy? *J Antimicrob Chemother* 2009;63(Suppl 1): i18-i20.
37. Bustamante C. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Actualización en *Infectología* 2003;1(6):39-46.
38. Belloso W. Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (1a parte). *Evid Actual Pract Ambul* 2005;8:21-23.
39. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Digestive Diseases and Sciences* 2003;48(4):677-682.



## Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía

Arturo A Rivera Martínez,\* Marco A López Hernández\*\*

### RESUMEN

Las dermatosis paraneoplásicas son un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico en frecuencia, sólo superado por las enfermedades paraneoplásicas endocrinológicas. Reconocer las lesiones características de la dermatosis paraneoplásica facilita la identificación temprana de un cáncer oculto cuyas manifestaciones propias quizá aparezcan meses o años después. Por esto, el hallazgo de estas dermatosis permite sospechar tempranamente el tumor con el que se asocian, incrementando así la supervivencia de los pacientes. En muchos casos no puede precisarse la etiopatogenia de la asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la neoplasia subyacente llevará a la cura de la dermatosis.

**Palabras clave:** dermatosis paraneoplásicas, acantosis nigricans, síndrome de Leser-Trelat, eritema gyratum repens.

### ABSTRACT

The paraneoplastic dermatosis represent a heterogeneous group of clinical manifestations that appear as an expression of the action at a distance which can exercise a neoplasm. They constitute the second paraneoplastic syndrome in frequency, being surpassed only by the endocrine paraneoplastic entities. There are several ways to classify them, which is discussed in this review article; paraneoplastic dermatosis cover a wide variety of manifestations, here will be revised: acanthosis nigricans, acquired ichthyosis, Bazex syndrome, paraneoplastic pemphigus, Leser-Trelat syndrome, Erythema gyratum repens, Sweet syndrome, dermatomyositis, migratory erythema syndrome, pyoderma gangrenosum, juvenile necrobiotic xanthogranuloma and the acquired hypertrichosis. The paraneoplastic dermatosis are rare dermatological entities, of difficult recognition, which may pass unnoticed to be as mild and little annoying problems which makes that the patient's own paid them little attention. Recognize the characteristics of the paraneoplastic dermatosis injuries facilitates the early detection of hidden cancer whose own demonstrations, would probably appear months or even years later, therefore, the finding of these dermatosis allows early suspect the tumor which are associated, thus increasing the survival of patients. In many cases can not explain the pathogenesis of the Association, but found that the treatment of the underlying neoplasm will lead to the cure of the dermatosis.

**Key words:** Paraneoplastic dermatoses, acanthosis nigricans, Leser-Trelat syndrome, erythema gyratum repens

Las dermatosis paraneoplásicas representan un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico en frecuencia, sólo

superado por las afecciones paraneoplásicas endocrinológicas. Estas alteraciones cutáneas que, en ocasiones, tienen un aspecto de benignidad, muchas veces son ignoradas o pueden pasar inadvertidas por el médico.<sup>1</sup>

En la clínica dermatológica, el carcinoma o la neoplasia sistémica pueden manifestarse de tres modos en el tegumento cutáneo:

1. La piel puede ser asiento de un cáncer originado en ella, como por ejemplo el carcinoma basocelular o espinocelular.
2. La piel puede ser el asiento de lesiones metastásicas directas, consecutivas a la localización en la dermis de los islotes tumorales secundarios, como las metástasis cutáneas de carcinomas viscerales.
3. En la piel puede haber manifestaciones sugerentes de una neoplasia sistémica, es en este apartado donde se encuentran los síndromes paraneoplásicos.

\* Médico residente de primer año.

\*\* Médico adscrito.  
Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec  
Dr. José María Rodríguez, ISEM.

Correspondencia: Dr. Marco A López Hernández. Calle Vicente Guerrero 64, colonia Martín Carrera, México 07070, DF. Correo electrónico: lion\_knight\_100@hotmail.com

Recibido: 23 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011  
Este artículo debe citarse como: Rivera-Martínez AA, López Hernández MA. Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(6):586-595.

www.nietoeditores.com.mx

El último grupo constituye una serie de marcadores cutáneos o fenómenos clínicos no metastásicos e histológicamente benignos, vinculados con la existencia de un tumor visceral u otra afección sistémica maligna, englobados con el término “dermatosis paraneoplásicas” (según Darier, 1895) o “marcadores cutáneos de malignidad interna” (según los investigadores ingleses).<sup>2</sup>

### Definición

Las dermatosis paraneoplásicas son los signos y síntomas que se manifiestan en la piel y se asocian con una neoplasia maligna interna, aunque no son causados directamente por el propio tumor o sus metástasis.<sup>1,2</sup>

### Criterios diagnósticos

Criterios de Curth para diagnóstico de dermatosis paraneoplásicas.

#### Criterios mayores

1. Comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia y el tumor.
2. Evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la patología cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis.

#### Criterios menores

3. Asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia.
4. Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea.
5. Rareza en el tipo de patología cutánea. Los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes.
6. Los criterios 1 y 2 pueden no cumplirse cuando la relación entre la neoplasia y la dermatosis tiene una base genética.

No se consideran dermatosis paraneoplásicas las afecciones cutáneas debidas a:

- 1) Invasión por el propio tumor (contigüidad, a distancia, mediante metástasis linfática o hemática), porque forma parte de la propia neoplasia.
- 2) Cambios cutáneos ocasionados por la exposición a diversos agentes cancerígenos.

- 3) Las alteraciones genéticas con alto riesgo de malignidad, como los lentigos de la mucosa en el síndrome de Peutz-Jeghers.

En la actualidad, sólo los dos primeros criterios son suficientes para declarar una dermatosis como paraneoplásica.<sup>1,3</sup>

### Clasificación

Las dermatosis paraneoplásicas pueden agruparse en tres categorías:

1. Dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, como: acantosis nigricans, pénfigo paraneoplásico, eritema Gyrtatum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida y eritema necrolítico migratorio.
2. Dermatosis paraneoplásicas facultativas, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad, como la queratosis seborreica múltiple, tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso y el eritema anular centrífugo.
3. Dermatosis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias, como la amiloidosis, melanodermia, crioglobulinemia y la ictiosis.

Otros autores clasifican a las dermatosis paraneoplásicas en hereditarias y adquiridas.

También se pueden clasificar según su fisiopatogenia y etiopatogenia.

1. Inmunológicas, por inmunocompromiso (herpes zoster paraneoplásico, herpes simple extendido), por autoinmunidad (pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampollar, dermatosis lineal IgA, dermatomiositis); eritemas variados (eritema Gyrtatum repens, eritema anular centrífugo).
2. Anomalías vasculares y hematológicas (vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schonlein, vasculitis linfocítica).
3. Metabólicas (ictiosis, porfiria cutánea tardía).
4. Endocrinas (eritema necrolítico migratorio, melanosid difusa).
5. Relacionadas con factores de crecimiento (acantosis nigricans, queratosis seborreicas múltiples eruptivas o signo de Léser-Trelat, acroqueratosis o enfermedad de Basex, síndrome de Muir-Torre).

6. Genéticas (síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, neurofibromatosis, enfermedad de Cowden).
7. De causa desconocida (tromboflebitis superficial migratoria, hipertrichosis adquirida).
8. Trastornos de la queratinización (hiperqueratosis palmar, acantosis nigricans, ictiosis adquirida, acroqueratosis, eritrodermia).
9. Misceláneas (melanosis arsenical).<sup>2,3</sup>

Enseguida se mencionan algunas de las dermatosis paraneoplásicas más representativas:

### Acantosis nigricans

Se caracteriza por la aparición de lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentadas, marrón oscuro, de superficie aterciopelada, por lo general simétricas y pruriginosas. Suelen afectar a la piel del cuello, axila, región genital y, en general, a las superficies de flexión. (Figuras 1 y 2) Hay varias formas clínicas, más frecuentemente asociadas con obesidad y resistencia a la insulina.



Figura 1. Acantosis nigricans



Figura 2. Acantosis nigricans

La acantosis nigricans paraneoplásica se caracteriza por evolucionar muy rápidamente, a diferencia de las formas benignas. Aparece, por lo general, después de la cuarta década de la vida de manera súbita, las lesiones son más severas, acompañadas de prurito. Típicamente se ha relacionado con adenocarcinoma gástrico (60%), pero también puede presentarse asociada con otros tumores gastrointestinales, pulmonares, de mama, de ovario e incluso a procesos neoplásicos hematológicos. En muchos casos la lesión cutánea precede a la tumoral, pero también pueden ser concurrentes o aparecer después del diagnóstico del tumor. También es posible la aparición de tilosis (hiperqueratosis palmoplantar) y acantosis palmar o paquidermatoglifia (exageración de las huellas dactilares), también denominada “palmas de tripa”.<sup>4</sup>

### Ictiosis adquirida

La ictiosis es una verdadera hiperqueratosis con características clínicas e histológicas que la diferencian de la xerosis. Se caracteriza por sequedad y descamación de la piel. (Figuras 3 y 4) Puede ser generalizada pero lo habitual es que predomine en los miembros superiores o inferiores. Se desconoce la patogenia pero podría estar relacionada con la reducción en la síntesis de los lípidos en la piel. Se asocian, sobre todo, con la enfermedad de Hodgkin (70 a 80%), pero pueden aparecer, también, en el curso de otras neoplasias, como linfoma no Hodgkin, mieloma, sarcoma de Kaposi y sarcoma de Kaposi asociado con SIDA. El control de la ictiosis suele seguir al de la enfermedad de base.<sup>5</sup>



Figura 3. Ictiosis adquirida



**Figura 4.** Ictiosis adquirida

### Síndrome de Bazex

Se caracteriza por la aparición de hiperqueratosis acra, psoriasiforme, de distribución típicamente simétrica, con fenómenos descamativos y prurito, en los dedos (Figura 5), pabellones auriculares (Figura 6) y la nariz. Cursa, con frecuencia, con distrofia ungueal. Afecta fundamentalmente a varones mayores de 40 años que padecen carcinoma escamoso de esófago, pulmón o de cabeza y cuello. Además, se han reportado casos asociados con cáncer de mama y colon. Se ha propuesto un mecanismo patogénico inmunológico de reacción cruzada entre un antígeno tumoral y los queratinocitos. Esta teoría se apoya en la observación de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal, en piel lesional o perilesional. Otra teoría señala el aumento de la secreción de factores de crecimiento tumorales que estimulan la proliferación epidérmica. El tratamiento consiste en tratar la enfermedad neoplásica de base.<sup>6,7</sup>

### Pénfigo paraneoplásico

Se manifiesta como una erupción mucocutánea polimorfa, como ampollas flácidas o tensas, con o sin erosiones, habitualmente localizadas en el tronco y la parte proximal de las extremidades, o en la cara (Figuras 7 y 8). Son frecuentes la afectación palmoplantar y la perioniquia. Las neoplasias asociadas más frecuentes son: linfoma no Hodgkin (42%), leucemia linfocítica crónica (29%), tumor de Castleman, reticulosarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, timoma y sarcoma. Las neoplasias no hematológicas comprenden, aproximadamente, 16% de los casos: carcinomas epiteliales, sarcomas mesenquimatosos y melanomas malignos. Es una enfermedad autoinmune por autoanticuerpos patogénicos de tipo IgG, frente a



**Figura 5.** Síndrome de Bazex



**Figura 6.** Síndrome de Bazex

moléculas de adhesión celular, responsables de la pérdida de adhesión entre las células de la epidermis (acantólisis).

Se debe tratar la neoplasia subyacente; el tratamiento farmacológico del pénfigo paraneoplásico suele dar muy malos resultados. La combinación de dosis elevadas



Figura 7. Pénfigo paraneoplásico



Figura 8. Pénfigo paraneoplásico



Figura 9. Signo de Leser Trélat

de prednisona y otros inmunosupresores, como: ciclosporina, ciclofosfamida o azatioprina induce resultados variables e inconstantes. En varios casos se ha utilizado la inmunoglobulina EV con resultados alentadores. En pénfigos resistentes la plasmaféresis, en combinación con corticoides o ciclofosfamida o azatioprina, ha demostrado resultados benéficos similares. El pronóstico es muy malo, con una mortalidad cercana al 90%, generalmente por sobreinfecciones e insuficiencia respiratoria.<sup>8,9</sup>

#### Signo de Leser Trélat

Consiste en queratosis seborreicas múltiples que aparecen en gran cantidad (Figuras 9 y 10) y extensión en forma brusca, por lo general en el tronco. Se relaciona con tumores gástricos, mamarios, prostáticos, pulmonares y colon. Es posible que un factor humoral producido por

el tumor (factor de crecimiento alfa) sea el responsable de la aparición aguda de las queratosis seborreicas. Este mismo proceso puede estar implicado en la aparición de la acantosis nigricans.<sup>10</sup>

#### Eritema Gyrtatum repens

El eritema Gyrtatum repens es un trastorno cutáneo caracterizado por lesiones máculo-eritematosas concéntricas sobreelevadas, separadas por áreas de piel sana, en forma de bandas, acompañadas de fenómenos descamativos, que se van desplazando diariamente (Figuras 11 y 12). Afectan, predominantemente, al tronco. Son típicamente pruriginosas. Se ha asociado con cáncer de mama, pulmón, uterino, gástrico, de esófago, de vejiga, próstata y mieloma múltiple. Los síntomas cutáneos pueden preceder, acompañar o presentarse después de haberse descubierto



Figura 10. Signo de Leser Trélat



Figura 11. Eritema gyratum repens

la neoplasia. La resección de la neoplasia produce, por lo general, la resolución completa del eritema gyratum repens en un lapso de seis semanas.<sup>11</sup>



Figura 12. Eritema gyratum repens

### Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet puede aparecer asociado con neoplasias o inducido por fármacos. Se caracteriza por la formación de pápulas o nódulos inflamatorios dolorosos que integran placas, originan fiebre, leucocitosis periférica, infiltrado neutrófilo dérmico difuso (Figuras 13 y 14). Más de 85% de los pacientes con neoplasias tienen trastornos hematológicos, con mayor frecuencia leucemia mieloide aguda.

También se ha observado asociado con otras leucemias, con síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple y linfoma. Su asociación con tumores sólidos, como carcinoma embrionario de testículo, carcinoma de ovario, de estómago y adenocarcinoma de mama, próstata, recto y pulmón es mucho menos frecuente. La patogénesis es multifactorial y aún debe establecerse definitivamente. Está demostrado que las citocinas desempeñan un papel importante en su causa. Los síntomas y las lesiones del síndrome de Sweet desaparecen luego del tratamiento con corticoides, yoduro de potasio o colchicina.<sup>12,13</sup>



Figura 13. Síndrome de Sweet



Figura 14. Síndrome de Sweet

#### Otras dermatosis paraneoplásicas

**Dermatomiositis:** se manifiesta en la edad adulta y se asocia con cáncer de ovario (Figuras 15 y 16).<sup>14</sup>

**Eritema migratorio necrolítico:** se considera marcador de tumor pancreático de las células alfa (Figuras 17 y 18).<sup>15, 16</sup>

**Pioderma gangrenoso:** se asocia con neoplasias hematológicas y más a menudo con leucemia mielogénica. También se relaciona con mieloma múltiple (Figuras 19 y 20).<sup>17, 18</sup>

**Xantogranuloma necrobiótico:** neoformaciones de color rojo anaranjadas, ulceradas en la superficie, que se localizan en la región periorbitaria o el tronco. Se asocia en 80% de los casos con gammopatía monoclonal tipo IgG (Figuras 21 y 22).<sup>19</sup>

**Hipertrichosis lanuginosa adquirida:** lanugo en la cara y el tronco. En hombres se asocia con cáncer de pulmón y en mujeres con cáncer colorrectal (Figuras 23 y 24).<sup>20</sup>

Cuando se diagnostica una dermatosis paraneoplásica que traduce la existencia de tumor visceral subyacente, lo indicado es realizar, además de la historia clínica y la exploración física, los siguientes estudios:

- Pruebas de imagen: radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, mastografía y panendoscopia.
- Test de sangre oculta en heces.
- Citología vaginal.
- Biometría hemática, incluidas: velocidad de sedimentación globular y los marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario, Ca 125, Ca 19-9, Ca 15-3, en hombres el PSA y en mujeres el HER2/NEU.<sup>21</sup>



Figura 15. Dermatomiositis



Figura 16. Dermatomiositis



Figura 17. Eritema migratorio necrolítico



Figura 18. Eritema migratorio necrolítico



Figura 20. Pioderma gangrenoso



Figura 19. Pioderma gangrenoso

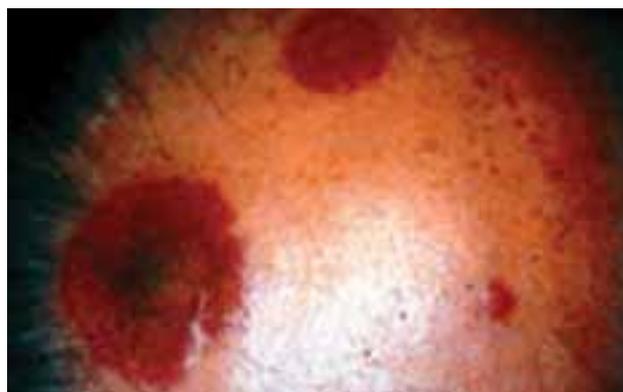


Figura 21. Xantogranuloma



Figura 22. Xantogranuloma

Si se diagnostica una dermatosis paraneoplásica que haga sospechar una neoplasia hematológica subyacente, además de la historia clínica y exploración física, deben realizarse:

- Biometría hemática, incluyendo velocidad de sedimentación globular.



**Figura 23.** Hipertricosis adquirida



**Figura 24.** Hipertricosis adquirida

- Recuento globular.
- Diagnóstico fenotípico y citogenético.
- Proteína de Bence-Jones.
- Viscosidad en suero.
- Cadenas ligeras kappa/lambda.
- Biopsia de médula ósea y ganglios.
- Estudios de imagen (TAC y radiografía).<sup>21</sup>

## CONCLUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son padecimientos dermatológicos raros, de difícil reconocimiento, que pueden pasar inadvertidos cuando se manifiestan como problemas leves y poco molestos, lo que hace que el propio paciente les preste poca atención. La mayor parte de las veces aparecen en adultos jóvenes entre la tercera y cuarta décadas de la vida y están asociadas con mayor frecuencia con neoplasias hematológicas.

El reconocimiento de las lesiones características de la dermatosis paraneoplásica facilita la identificación temprana de un cáncer oculto cuyas manifestaciones propias, quizá aparezcan hasta meses e incluso años después; por lo tanto, el hallazgo de estas dermatosis permite sospechar tempranamente el tumor al que se asocian, aumentando así la supervivencia de los pacientes.

En muchos de los casos no puede precisarse la etiopatogenia de la asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la neoplasia subyacente conduce a la curación de la dermatosis.

## REFERENCIAS

1. Falabella R y col. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: *Fundamentos de Medicina: Dermatología*. 5ª ed. Medellín: CIB, 1997;471-478.
2. Ortega L, Gutierrez L. Cutaneous manifestations of internal malignancies in tertiary health care hospital of developing country. *An Bras Dermatol* 2010;85(5):736-742.
3. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002;20:523-532.
4. Chee-Woon O, Yooh J. Malignant acanthosis nigricans. *Dermatol* 2010;2:103-109.
5. Pael N, Spencer L, English J, et al. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:647.
6. Strobel ES, Bouveret C, Kohl PK. Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex as an indicator for underlying squamous cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(6):376-378.
7. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, Cheng YS, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000;35(6):460-464.
8. Miida H, Hiroshi Y. Severe gastrointestinal involvement in paraneoplastic pemphigus. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):420-422.
9. Hossein C, Nousari M. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *New England J Med* 340(18).
10. Ponti G, Luppi G, Losi L, et al. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. *J Hematol Oncol* 2010;3:2.

11. Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 2001;321(5):302-305.
12. Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1033-1034.
13. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;72(9):2723-2731.
14. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006;24:363-373.
15. Mark O, Miljkovic J. Necrolytic migratory erythema associated with hyperglucagonemic and neuroendocrine hepatic tumors. *Act Dermatoven APA* 2005;14.
16. Technau K, Renkl A, Norgauer J, Ziemer M. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol* 2005;15(2):110-112.
17. Vadillo M, Jucgla A, Podzamczar D, et al. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 1999 Sep; 141(3):541-543.
18. Beele H, Verhaeghe E, Stockman A, et al. Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. *Dermatology* 2000; 200(2):176-178.
19. Roth S, Delmont E, Heinrich F, et al. Necrobiotic xantho-granuloma, a cutaneous disorder associated with monoclonal gammopathy. *Rev Med Interne* 2002 May;23(5):460-464.
20. Driban NE. Dermatopatías pancreáticas. *Medicine (Tercera serie)* 1987;2446.
21. Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol* 2005;23:301-6.

Imágenes usadas con permiso del Dr. Antonio Javier Chaves Álvarez. Unidad de Dermatología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Universitario de Badajoz.



## Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas médicas mexicanas

Guillermo Murillo-Godínez\*

“¿Qué duda cabe que la augusta autoridad del maestro ha servido para reforzar la aceptación de juicios erróneos!”  
Horacio Jinich<sup>67</sup>

### RESUMEN

La bibliografía médica está en crecimiento continuo y éste es exponencial. Por esto se hace necesario contar con evaluadores de la calidad de los escritos; en los Estados Unidos, desde hace cuarenta años y en España, ya se cuenta con este tipo de listas de libros y revistas médicas recomendadas. En México aún se carece de las mismas y, a juzgar por ciertas afirmaciones publicadas en el medio nacional que se comentan en este artículo, es imperioso y deseable que a la brevedad se cuente con ellas.

**Palabras clave:** libros y revistas médicas, mexicanas, evaluadores de la calidad.

### SUMMARY

The literature is continually growing and this is exponential. Therefore it is necessary to have assessors on the quality of writings; in the United States, for forty years and in Spain, already has this type of lists of recommended books and medical journals. In Mexico there is still not the same and, judging from certain statements published in the national media, as discussed in this article, it is imperative and desirable that as soon as you tell them.

**Key words:** books, medical journals, mexican, assessors of quality.

La cantidad de textos médicos está en crecimiento continuo. En Estados Unidos se publicaron durante casi cuarenta años (hasta 2001-2003), actualizándose cada dos, unas listas (Brandon/Hill) de libros y revistas seleccionadas de acuerdo con su calidad, en los campos de la medicina, enfermería y ciencias afines, para uso de los bibliotecarios médicos.<sup>1,2,3</sup> En el campo particular de la Medicina Interna, el American College of

Physicians (ACP) implementó, también durante varios años (hasta 1997), algo similar.<sup>4</sup> A raíz de la desaparición de las listas Brandon/Hill y del ACP, actualmente la revisión de la calidad de los textos médicos la efectúa una institución denominada Doody's<sup>®</sup>,<sup>5</sup> quien evalúa las publicaciones de acuerdo con una calificación numérica (equivalente a un número de “estrellas” determinado) adicionada de una puntuación: 97-100 = 5 estrellas, 90-96 = 4 estrellas, 69-89 = 3 estrellas, 47-68 = 2 estrellas, menos de 47 = 1 estrella, más, 1 = bueno, 2 = muy bueno y 3 = excelente. Otro intento único aislado de lista similar, fue el efectuado por Hawkin Woo, en el 2004.<sup>6</sup> Incluso entre los españoles también hay publicaciones similares.<sup>7</sup> En México, aunque la producción de textos médicos es inferior a la de los países mencionados, no es ya nada despreciable y, sin embargo, aún carecemos de algo parecido; lo anterior se hace necesario cuando se encuentran en la bibliografía médica afirmaciones como las que se describirán a continuación.

\* Medicina Interna

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116. Col. Prados de la Capilla. C.P. 76176 Querétaro, Qro.  
Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx  
Recibido: 27 de mayo 2011. Aceptado: septiembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas medicas mexicanas. Med Int Mex 2011;27(6):596-602.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### Acemetacina, ¿para la degeneración pigmentaria de la retina?

La acemetacina es un antiinflamatorio no esteroide (AINE), derivado del ácido indolacético, relacionada con la indometacina (éster ácido glicólico de la indometacina), aunque con menores efectos colaterales que ésta.<sup>8</sup> La retinosis pigmentaria es una degeneración bilateral de la retina de origen genético;<sup>9</sup> en ocasiones, la patología se refiere como *retinitis*; sin embargo, dicho término es equivoco ya que la patogenésis no es inflamatoria. Otros sinónimos incluyen: distrofia de codos y bastones, degeneración tapetoretiniana y, retinopatía pigmentaria.<sup>10</sup>

En un texto mexicano de Farmacología se afirma de la acemetacina: "...útil para el tratamiento a largo plazo de degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal..."<sup>11</sup> En un nuevo texto de la misma materia más reciente, publicado por la misma editorial, en el capítulo correspondiente, escrito por otros autores, se afirma de la acemetacina, prácticamente lo mismo: "...útil para el tratamiento a largo plazo de degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal..."<sup>12</sup> en cambio, en los cuadros en donde se enlistan las contraindicaciones y advertencias<sup>11</sup> y las contraindicaciones,<sup>12</sup> sí se dice (como debe ser), que el tratamiento a largo plazo con la acemetacina: "...provoca degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal..."<sup>11,12</sup>

Como se mencionó, aunque a veces se designa a la patología con el término de *retinitis*, dicha denominación es incorrecta, pues su fisiopatología no es de tipo inflamatorio (si lo fuera, podría explicar la eficacia de la acemetacina y de otros AINEs). Hasta el momento, sólo se ha demostrado utilidad medicamentosa en la degeneración pigmentaria de la retina, de la vitamina A y de los ácidos grasos omega 3.<sup>13-17</sup>

### Acetaminofén, ¿causante y contraindicado en el síndrome de Reye?

El síndrome de Reye fue descrito en 1963 por Ralph Douglas Kenneth Reye y col.;<sup>18</sup> algunos dicen que la primera descripción de las características de esta patología fue hecha en 1929;<sup>19</sup> también se le conoce como síndrome de Reye-Johnson por los casos similares descritos en 1964 por George Johnson y col.; predomina en niños (hasta 1994, sólo se habían reportado 28 casos en mayores de 18 años, siendo el caso número 28, el primero descrito en México).<sup>20</sup> El síndrome de Reye esporádico es una

hepatopatía mitocondrial secundaria, precipitada en un individuo genéticamente susceptible por la interacción de una infección viral (gripe, varicela) y el empleo de salicilato.<sup>21</sup> Otros casos pueden presentarse por reacción de hepatotoxicidad idiosincrática por ácido valproico y en la enfermedad de vómitos de Jamaica (por la toxina hipoglicina).<sup>22</sup> Algunos casos más han sido reportados en la asociación de enfermedad de Kawasaki y tratamiento con salicilatos.<sup>23,24</sup> Por su relación con el síndrome de Reye, están contraindicados los salicilatos en menores de 20 años, para tratar la fiebre propia de las enfermedades virales. Las pruebas epidemiológicas de un vínculo entre el consumo de ácido acetilsalicílico en niños y el síndrome de Reye fueron lo bastante firmes para que en 1986 se ordenara incluir en la etiqueta la advertencia de que el ácido acetilsalicílico conlleva el riesgo de este síndrome en niños. Desde esa fecha ha disminuido extraordinariamente el consumo de ácido acetilsalicílico en niños y la presentación del síndrome, concomitantemente, ha disminuido. No se ha atribuido al acetaminofén participación en la génesis del síndrome de Reye y es el antipirético preferente en niños y adolescentes<sup>25</sup> (y quizá en adultos, por los 28 casos referidos previamente), si fuese necesario usarlo.<sup>26</sup>

Sin embargo, en los dos textos de farmacología mexicanos citados se dice que el acetaminofén "...puede causar síndrome de Reye protrombinopénico en administración crónica en dosis altas...", aunque, en contradicción con lo anterior, en los cuadros en donde se enlistan las indicaciones (principales) (como debe ser), dice que una de ellas es el síndrome de Reye.<sup>11,12</sup> En todo caso, a lo que quizá quisieron referirse los autores, es a la conocida hepatotoxicidad del acetaminofén con dichas dosis (5-8 g/día durante varias semanas o 3-4 g/día durante un año),<sup>8</sup> sin relación en este caso con el síndrome de Reye. El acetaminofén es el antipirético recomendado en las infecciones respiratorias agudas por la Organización Panamericana de la Salud.<sup>27</sup>

### Antiinflamatorios no esteroides, ¿para "curar" la hipertensión arterial sistémica esencial y la diabetes mellitus tipo 2?

En el año 2009 se reportaron tres casos de pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus en los que después del tratamiento con AINEs y clonazepam, se logró la "curación" de ambas patologías, pudiendo prescindir de

la ingestión de captopril e hipoglucemiantes. Los autores refieren que la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial esencial, son causadas por isquemia progresiva en los núcleos hipotalámicos anteriores y posteriores, respectivamente,<sup>28,29</sup> y que la normalización de las cifras de presión arterial sistémica y de glucemia, son secundarias a la revascularización de dichos núcleos provocada por el efecto antiinflamatorio y antiaterogénico de los AINEs aunada al efecto del clonazepam que reduce el estrés y los desórdenes del sueño por su acción sobre los receptores GABAérgicos y benzodiazepínicos distribuidos en el sistema límbico, disminuyendo o bloqueando la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas durante el sueño NREM.<sup>28</sup> Lo anterior tendría apoyo en el hecho de que los trasplantes de epiplón (omento), sobre la bifurcación carotídea y el espacio perforado anterior, han logrado normalizar la hipertensión arterial esencial,<sup>30</sup> por lo que sugieren que ambas patologías tendrían un origen hipotalámico y su origen común explicaría su frecuente asociación.<sup>28</sup>

Sin embargo, en ningún momento los autores hacen mención de que los AINEs originan (pérdida) de la inhibición (inducida por prostaglandinas) en la reabsorción del ion cloro y la acción de la hormona antiidiurética (vasopresina), lo que hace que se retenga sodio en el túbulo proximal y en el asa de Henle y agua, resultando en estudios epidemiológicos<sup>31</sup> en complicaciones hipertensoras o contrarrestar la eficacia de tratamientos antihipertensivos y originar edemas en algunos pacientes;<sup>25,32</sup> el efecto hipertensor de los AINEs también está dado por otros mecanismos: a través de la reducción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y PGE<sub>2</sub> con mayor síntesis de endotelina I, y aumentando la resistencia vascular debido al efecto vasoconstrictor y sin oposición de la angiotensina II y las catecolaminas, así como por la inhibición del metabolismo de la aldosterona, con el consecuente hiperaldosteronismo.<sup>31,33</sup>

### **La depuración de creatinina en orina de 24 horas, ¿la mejor técnica para medir la filtración glomerular con detrimento de otras fórmulas?**

El año pasado, en un editorial se decía: "...Para cuantificar la filtración glomerular existen dos procesos: medirla o calcularla mediante fórmulas muy elaboradas que parten de los niveles de la creatinina sérica. Recientemente se ha demostrado la complejidad, margen de error y variabilidad de estas fórmulas y quienes se empeñan en usarlas no son competentes o no tienen otros

recursos para medirla...Lo anterior nos lleva a reconocer y aceptar que la técnica más apropiada, confiable, sin limitaciones técnicas y económica es medir la filtración glomerular mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas..."<sup>34</sup>

Sin embargo, el autor no indica la referencia en donde dice que se demostraron recientemente las maldades citadas de las fórmulas en cuestión y, consecuentemente, la incompetencia de quien las use; sólo citó como apoyo de su afirmación, la referencia de la conocida fórmula de Cockcroft-Gault.<sup>35</sup> En opinión de otros, dichas fórmulas parecen ser *razonablemente precisas* para el seguimiento de los cambios en la tasa del filtrado glomerular a través del tiempo.<sup>36</sup> Así mismo, hay también estudios que demuestran que hay *concordancia significativa* entre la depuración de creatinina calculada con la fórmula MDRD<sup>37</sup> y la filtración glomerular estimada por el gamagrama renal,<sup>38</sup> método éste último calificado por el autor del editorial citado como *preciso*.<sup>34</sup> Incluso, también hay estudios que demuestran una *correlación adecuada* de la fórmula de Cockcroft-Gault con la depuración de creatinina en orina de 24 horas en los ancianos, por lo que *puede utilizarse*<sup>39,40</sup> y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, *es confiable*;<sup>41</sup> en pacientes en estado crítico, la depuración de creatinina en orina de 2 horas, *es equiparable (tan efectiva)* a la calculada en muestras de orina de 24 horas.<sup>42</sup>

### **El término *anemia*, ¿mejor que el de *oligoemia*?**

En una Carta al Editor, los autores cuestionaban el uso del término *biometría hemática*, aduciendo que dicho término proviene de *bios* = vida y *metros* = medida y proponiendo que este barbarismo sea sustituido por el de *citometría hemática*, proveniente de *bitos* = célula, *metros* = medida y *haema*, *haematos* = sangre, lo cual sería más propio para nombrar al examen consistente en la cuenta de células de la sangre periférica; los autores dicen, además, que el término *biometría hemática*, "...no se usa en todo el mundo de habla castellana..." y que en España, por ejemplo, al estudio en cuestión se le llama *hemograma*.<sup>43</sup> El Editor respondió que en el diccionario de la Academia de la Lengua Española, la definición de *biometría* es "*estudio mensurativo o estadístico de los fenómenos o procesos biológicos*", lo que aunado al complemento de *hemática*, harían que el término no resultara tan incorrecto, además de que está ampliamente sancionado por el uso.<sup>44</sup>

En un texto de Medicina Interna, tan tradicionalmente español (aunque haya sido fundado por el alemán Alexander von Domarus y actualmente sea dirigido por el esloveno Ciril Rozman Borstnar) como lo es el Farreras-Rozman Medicina Interna, no se habla de *hemograma* sino de *hematimetría*.<sup>45</sup> Por otra parte, llama la atención que, a pesar del purismo demostrado en el señalamiento reiterado, como lo dicen los autores,<sup>43,46,47</sup> de que es incorrecto el término *biometría* hemática por lo que debiera abandonarse; sin embargo, en dos de los textos citados (<sup>46,47</sup> – incluso en la nueva edición del primero, 2010:41-53 –), mantienen el término *anemia*, sin cuestionamiento alguno, aún cuando ya, por lo menos desde 1935, Adolf V. Strümpell y Carly Seyfarth, decían en su Tratado de Patología y Terapéutica Especiales de las Enfermedades Internas, que el término más exacto era el de *oligoemia*; por lo interesante y la importancia del razonamiento de estos autores al respecto, vale la pena citar el párrafo correspondiente de su escrito:

“...Aunque con la voz “anemia” (más exactamente “oligoemia”) sólo debería entenderse, hablando con propiedad, la disminución de la masa total de la sangre, como la que se produce, por ejemplo, inmediatamente después de una gran hemorragia; sin embargo, corrientemente se suele dar menos valor a la cantidad de la sangre que a su composición y, especialmente, al número y caracteres de los hematíes...”<sup>48</sup>

### Inmunología, ¿de memoria?

Como se refería en la Introducción, la cantidad de textos médicos está en crecimiento continuo y, además, dicho crecimiento es exponencial; para tener una idea de la magnitud de esta situación baste señalar que, según estudios recientes, se publican alrededor de 3,500,000 artículos biomédicos anualmente.<sup>49</sup> Un libro de texto electrónico que contiene una colección de monografías como el UpToDate<sup>®</sup>,<sup>6</sup> cubre más de 8, 500 temas, en 17 especialidades médicas, contando con más de 97, 000 páginas de texto, gráficos, enlaces a los resúmenes de Medline<sup>®</sup>, más de 385,000 referencias y una base de datos de medicamentos; para poder lograr sus objetivos, más de 4, 400 médicos revisan más de 440 revistas, emitiendo una nueva versión cada 4 meses, desde hace 19 años.<sup>50</sup>

Con los datos anteriores, suena pretensioso y arrogante lo que el autor de un texto de inmunología mexicano, en su primera edición (1996), dijera acerca del motivo del

título de su obra “Inmunología (*de memoria*)”; el autor explicaba así las razones para tal nombre: (se debió a que) “..Como tal, fue escrito, casi en su totalidad, de memoria,... utilizando sólo la información que en el momento el autor pudo recordar de un acervo de conocimientos adquiridos a lo largo de poco más de 15 años...”<sup>51</sup> en la tercera edición del texto, el propio autor dice que, aunque ya no es un libro escrito de memoria, quiso mantener el nombre original, *por razones personales más que científicas*.<sup>52</sup> Una crítica del libro dice que: “...El texto está trufado con referencias tecnológicas, algunas caídas ya en desuso (ej. factor de transferencia, prueba de fijación del complemento, placas de lisis de Jerne, prueba del MIF, etc.)...” y que “...se tiene siempre la impresión de estar delante de una especie de “memoria histórica” de la Inmunología...”<sup>53</sup> Para mantener la humildad necesaria hay que recordar que François Marie Arouet, (Voltaire) (Paris, 1694-1778), decía: “Los médicos recetan medicamentos que conocen muy poco, para curar enfermedades que apenas entienden, en seres humanos que desconocen por completo” y que el mismo padre de la medicina occidental, Hipócrates (Cos, c. 460 a. C.-Tesalia, c. 370 a.C.) refería: “La vida es breve; el arte, largo; la ocasión, fugaz; la experiencia, engañosa; el juicio, difícil”.

### El mecanismo de acción de la nitrofurantoína, ¿se ignoraba en el 2003?

En el capítulo correspondiente de un texto mexicano de farmacología, editado en el 2003, ya citado, con respecto al mecanismo de acción de la nitrofurantoína, decía: “No se conoce”;<sup>54</sup> sin embargo, en un texto extranjero de farmacología, editado en inglés en 1965 (y en español en 1969), ya desde entonces se decía al respecto “hay algunas pruebas, cada vez mayores, para demostrar que esta molécula que se encuentra en un estado altamente oxidado, debe su actividad antimicrobiana a su propiedad de actuar como aceptor de electrones de ciertas enzimas respiratorias que intervienen en la desasimilación del piruvato, produciéndose una inhibición reversible”.<sup>55</sup>

### La “cirugía intracelular”, ¿existe?

En un texto de farmacología mexicano citado, se habla de la “cirugía intracelular”,<sup>56</sup> aunque, dado que enseguida se habla de los mióticos (acetilcolina) y de enzimas (alfaqui-miotripsina, hialuronato sódico), seguramente, se trata de “cirugía intraocular”.

### La “taquicardia”, ¿es igual de grave que la taquicardia helicoidal?

En dos de los textos de farmacología citados, en relación con el antihistamínico H1 no sedante, terfenadina, dicen: “la sobredosis o la interacción con ketoconazol produce (n) taquicardia”.<sup>57,58</sup> Como es sabido, existen diferentes tipos de taquicardia: las taquicardias supraventriculares pueden ser sinusales y paroxísticas, las segundas pueden ser por reentrada (perisinusal, nodal, fibrilación auricular –microreentradas -, aleteo (vibración, flúter)<sup>59</sup> auricular y atrioventricular – vías accesorias -) y auriculares por aumento del automatismo (unifocal, multifocal); por su parte, las taquicardias ventriculares pueden ser monomórfica, polimórfica y helicoidal (*torsade de pointes* o taquicardia ventricular – polimorfa - en entorchado<sup>60,61</sup>). En particular la terfenadina, cuando se combina con el ketoconazol, ha sido asociada con el síndrome de QT largo adquirido y la taquicardia helicoidal, dichas arritmias se han considerado “malignas” (620), por lo que no tiene la misma trascendencia sólo decir que la combinación de estos medicamentos ocasiona “taquicardia”, a especificar qué tipo de taquiarritmia pueden producir.

### Las plaquetas, ¿se coagulan por oxidación?

En uno de los textos mexicanos de farmacología citados, con respecto al Ginkgo biloba, dice que la planta, posee dos elementos importantes: glucoides flavonoides, “cuyas propiedades antioxidantes evitan que las plaquetas se coagulen” y las lactonas terpenas.<sup>63</sup> Como es sabido, durante su activación, las plaquetas experimentan cambios de forma, adhesión al endotelio vascular, síntesis de prostaglandinas y tromboxano, así como liberación del contenido de los gránulos y agregación, lo que culmina con la formación de un trombo plaquetario.<sup>64</sup> Por lo anterior, parece ser que las plaquetas no se coagulan por oxidación.

### CONCLUSIÓN

Las afirmaciones comentadas no son simples erratas de imprenta, que incluso éstas y nuestra mala caligrafía,<sup>65</sup> pueden costar la vida a los pacientes, pues ya lo decía Samuel Langhorne Clemens (Mark Twain) (Florida, 1835 - Redding, 1910) “Tenga cuidado con la lectura de libros sobre la salud. Podría morir de una errata de imprenta”, sino, frases completas con las cuales hay que tener cuidado y criterio para manejarlas, ya que,

además, hay que tomar en cuenta que la medicina no es una ciencia exacta<sup>66</sup> y que está sujeta, como toda ciencia, a errores.<sup>67,68</sup>

### REFERENCIAS

- Hill DR, Stickell HN, Crow S, Levy G, Levy JW Brandon/Hill Selected list of print books and journals for the small medical library. Bull Med Libr Assoc. 2001 apr.;89(2):131–153
- Hill DR, Stickell HN, Levy G, Levy JW Brandon/Hill Selected list of print nursing books and journals. Nurs Outlook 2002 may.-jun.;50(3):100-113
- Brandon/Hill Selected list of print books and journals in allied health. J Med Libr Assoc 2003 jan.;91(1):18–33
- Frisse ME, Florance V A Library for Internists IX: Recommendations from the American College of Physicians. Ann Intern Med 1997 may. 15;126(10):836-846
- Doody's core titles (disponible en: <http://www.doody.com/dct/>) (consultada el 22-95-2011)
- Woo H A general internist's library. *Proceedings of UCLA healthcare* Fall 2004;8(1):1-2
- González GC Libros y textos recomendados en Atención Primaria (disponible en: [http://www.fisterra.com/material/no\\_explor/textos\\_ap.asp](http://www.fisterra.com/material/no_explor/textos_ap.asp)) (consultada el 22-05-2011)
- Feria M Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiarrítmicos, en: Flórez J (dir.) Farmacología humana. Elsevier España, S.L., Barcelona, 2008:421-455
- Beers MH. Retinosis pigmentaria, en: El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Elsevier-Merck & Co., Inc., Whitehouse Station NJ, 2007:996
- Givre S, Garg S Retinitis pigmentosa: Clinical presentation and diagnosis, en: UpToDate® v. 19.1 (2011 ene.-abr.)
- Flores OV, Allende PS, Trejo FCSS Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, en: Uriarte BV, Trejo FCSS Farmacología clínica. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2003:65-90
- Díaz CMMA, Alanís FAK, Gil RMG Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, en: Trejo FCSS, Dueñas A, Hernández G, Núñez L, Plascencia NI, Santiago D Fundamentos de Farmacología. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2010:57-77
- Gouras P, Carr RE, Gunkel RD Retinitis pigmentosa in abetalipoproteinemia: Effects of vitamin A. Invest Ophthalmol. 1971;10(10):784
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C y col. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol. 1993;111(6):761
- Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol. 2004;137(4):704
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Mosser A, Brockhurst RJ y cols. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. Arch Ophthalmol. 2004;122(9):1297
- Hodge WG, Barnes D, Schachter HM, Pan YI, Lowcock EC, Zhang L y cols. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing or slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review. Can J Ophthalmol. 2006;41(4):481

18. Reye RDK, Morgan G, Baral J Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood.. Lancet 1963 oct. 12;282(7311):749-752
19. Brain WR, Hunter D Acute meningo-encephalomyelitis of childhood. Report of six cases. Lancet 1929 feb. 2;213(5501)::221-227
20. Rangel GRA, Martínez HR, Marfil A, Bosques PF, Cavazos R Síndrome de Reye en un adulto. Revisión de los mecanismos patogénicos. Rev Invest Clín 1994 sept.-oct.;46(5):
21. Carey RG, Balistreri WF Hepatopatías mitocondriales, en: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Nelson. Tratado de Pediatría. Elsevier España, S.L., Barcelona, 2009:1697
22. Johnston MV Encefalopatías, en: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Nelson. Tratado de Pediatría..., op. cit., pág. 2498
23. Lee JH, Hung HY, Huang FY Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1992;33(1):67
24. Wei CM, Chen HL, Lee PI, Chen CM, Ma CY, Hwu WL Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. J Paediatr Child Health. 2005;41(5-6):303
25. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA agentes analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia de la gota, en: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., México, 2007:681-682
26. San Gil CE, Herrera CD, Odio PCM Síndrome de Reye: seis años de experiencia en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica. Rev Cost Cienc Méd 1987;8(4):267-271
27. Alpizar CLB Efectos nocivos de la fiebre en el niño y medidas terapéuticas. Rev Cubana Pediatr 1998 oct.-dic.;70(4):177-184
28. Hernando R, Rodríguez J Drogas antiinflamatorias no-esteroides para la hipertensión esencial. Rev Fac Med UNAM 2009 sept.-oct.;52(5):227-229
29. Rafael H Isquemia hipotalámica y diabetes mellitus tipo 2. Rev Mex Cardiol 2007 oct.-dic.;18(4):185-187
30. Rafael H El epiléptico. Trasplante al sistema nervioso. Editorial Prado, S.A. de C.V., México, 1996
31. Beunza JJ, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Núñez-Córdoba JM, Toledo E, Alonso A Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la cohorte SUN. Rev Esp Cardiol 2010;63(3):286-293
32. Leza JC, Lizasoain I Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos-antipiréticos, en: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid, 2009:513-536
33. Camaforta M, Cocab A Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscurros de un viejo problema. Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):265-267
34. Treviño-Becerra A ¿Por qué, cómo y para qué medir la filtración glomerular?. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;48(5):465-467
35. Cockcroft DW, Gault MH Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41
36. Wang X, Lewis J, Appel L, Cheek D, Contreras G, Faulkner M y cols. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(10):2900
37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461
38. Reyes MFA Análisis de concordancia entre la depuración de creatinina, con la fórmula de la MDRD y la filtración glomerular estimada por el gamagrama renal en donadores renales. Nefrol Mex 2008;29(1):3-6
39. Andrade SJ, Alcántar LE, Gámez NJI Correlación de la fórmula de Cockcroft Gault con la depuración de creatinina en orina de 24 h en el anciano. Med Int Mex 2002;18(3):124-129
40. De Santillana HSP, Alvarado MLE Depuración de creatinina en pacientes geriátricos. Cálculo mediante fórmula de Cockcroft Gault. Rev Méd IMSS 1998;36(1):35-38
41. Leyva JR, Álvarez AC, López MMG Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft Gault y depuración de creatinina. Rev Méd IMSS 2004 ene.-feb.;42(1):5-10
42. Arcos CJH, Lozano FG, Amancio CO, Franco GG Depuración de creatinina en orina de dos horas en pacientes en estado crítico. Rev Méd Hosp Gen Méx 1994 ene.-mar.;57(1):27-30
43. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ Carta al Editor. Med Int Méx 2009 jul.-ago.;25(4):330
44. Ramiro HM Respuesta a la carta al editor. Med Int Méx 2009 jul.-ago.;25(4):331
45. Aguilar BJL Hematimetría básica, en: Rozman C (dir.) Farreras-Rozman Medicina Interna. Elsevier España, S.L., Barcelona, 2009:1629
46. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ Citometría hemática, en: Ruiz-Reyes G (edit.) Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio. Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., México, 2004:75-90
47. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Delgado GJ Interpretación de la citometría hemática. Índices y parámetros eritrocíticos. Definición de anemia, en: Ruiz-Argüelles GJ (edit.) Fundamentos de Hematología, Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., México, 2009:13-24
48. Strümpell AV, Seyfarth C Las anemias secundarias. División de las anemias, en: Tratado de patología y terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos. Francisco Seix-Editor, Barcelona, 1935;II:165-166
49. Pacheco L Prefacio, en: Bioquímica médica. Editorial Limusa, S.A. de C.V., México, 2009:IX-X
50. UpToDate® v. 19.1 (disponible en: <http://www.uptodate.com/home/about/index.html>) (consultada el 24-05-2011)
51. Rojas-Espinosa O Prefacio a la primera edición, en: Inmunología (*de memoria*). Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., México, 2001:IX-X
52. Rojas-Espinosa O Prefacio, en: Inmunología (*de memoria*). Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., México, 2006:IX-X
53. Lozano F Crítica de libros. Inmunología (2ª ed) de Peter Parham (Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2006) e Inmunología (de memoria) (3ª ed) de Óscar Rojas-Espinosa (Ed. Panamericana, México, 2006). *Inmunología* 2007 ene.-mar.;26(1):62-63
54. Robles AJG Antisépticos de las vías urinarias, en: Uriarte BV, Trejo FCSS Farmacología clínica. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2003:946-951
55. Oster KA, Giarman NJ Quimioterapia de las infecciones bacterianas. I. Antisépticos y germicidas, en: DiPalma JR (coord.) Drill. Farmacología Médica. La Prensa Médica Mexicana, México, 1969:1403-1425

56. Alanís VLA, Grimberg ZN Oftalmología, en: Uriarte BV, Trejo FCSS Farmacología clínica. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2003:1052-1074
57. Vázquez H, Arenas R Dermatología, en: Uriarte BV, Trejo FCSS Farmacología clínica. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2003:1075-1090
58. Vázquez H, Arenas R Fármacos que se emplean en dermatología, en: Trejo FCSS, Dueñas A, Hernández G, Núñez L, Plascencia NI, Santiago D Fundamentos de Farmacología. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2010:933-941
59. Navarro F *flutter*, en: Navarro F Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. McGraw-Hill/ Interamericana de España, S.A.U., Madrid, 2005:383
60. Navarro F *torsade de pointes*, en: Navarro F Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. McGraw-Hill/ Interamericana de España, S.A.U., Madrid, 2005:1014
61. Rodríguez RT Arritmias. Clasificación, en: Gutiérrez-Cirlos MC, Cárdenas CM, Catzin-Kuhlmann A, Flores RA, López ZJL, Villegas JA y cols. (edits.) Manual de Terapéutica médica y procedimientos de urgencias. INNSZ-McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., México, 2006:56-57
62. Senra AL, Aguilar RN, Buchaca FE, Vera EA, Pardo NA Arritmia ventricular maligna tras empleo simultáneo de terfenadina y ketoconazol. Rev Cubana Med 1998;37(1):56-59
63. Colinabarranco GMG, Díaz CMMA Fitofármacos, en: Trejo FCSS, Dueñas A, Hernández G, Núñez L, Plascencia NI, Santiago D Fundamentos de Farmacología. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2010:972-975
64. Marfil RLJ Fisiología de la coagulación I: función plaquetaria, en: Jaime PJC, Gómez AD Hematología. La sangre y sus enfermedades. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V., México, 2005:135-141
65. Dillner L La caligrafía ilegible mata enfermos. BMJ (en español) 1993 feb.-mar.;1:10
66. De la Garza EV La medicina como ciencia exacta y el tratamiento de la presión arterial normal: dos notas de advertencia. Med Int Méx 1998 jul.-ago.;14(4):188-192
67. Jinich H La verdad y el error en medicina. Enseñanzas de la historia. Gac Méd Méx 2009;145(3):255-258
68. Peña RJC ¿Es fisiológicamente recomendable ingerir mucha agua y es esta conducta correcta?. Acta Méd Gpo Ángeles 2008 oct.-dic.;6(4):192-196



# LABORATORIO DE MAQUILA



**Empresa 100% Mexicana con más de 22 años de trayectoria dedicada a la venta y fabricación de Suplementos Alimenticios.**

El laboratorio de suplementos alimenticios tiene como objetivo principal poner a tu alcance productos de alta calidad a un bajo costo, que cumplan con las especificaciones que marca la regulación, conforme a las BPF (Buenas Practicas de Fabricación).

## Te Ofrece

### SERVICIOS DE MAQUILA

- \* Te ayudamos a iniciar tu propio negocio.
- \* Fabricación de cualquiera de nuestros productos o tu marca propia.
- \* Maquilamos cualquier suplemento alimenticio "Si ya cuentas con tu fórmula y diseño de tu producto".
- \* Te apoyamos en Formulación y desarrollo de tus productos "Si no cuentas con la información suficiente".



### Nuestro Laboratorio cuenta con 2 Líneas de Fabricación:

#### Sólidos Orales:

- \* Capsulas de gelatina dura.
- \* Capsulas de gelatina blanda.
- \* Tabletas.
- \* Polvos Orales.
- \* Líquidos:
- \* Soluciones Orales
- \* Jarabes

**TODOS ESTOS SERVICIOS SON EXCLUSIVOS PARA SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS.**

**INFORMES AL: 9140-2649 / 9140-2628 / laboratorio@smn.com.mx**

## Al servicio de la actualización médica



#### 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

# Ketorolaco **SUPRADOL**®

## Suprime el dolor



**INDICACIONES:** Analgesia transitoria leve, moderada o intensa. **CONTRAINDICACIONES:** Gesta y lactancia. **Precauciones:** Gesta y lactancia. **Efectos secundarios:** Gesta y lactancia. **Dosis:** Gesta y lactancia. **Formas de presentación:** Gesta y lactancia. **Composición:** Gesta y lactancia. **Excipientes:** Gesta y lactancia. **Presentación:** Gesta y lactancia. **Fecha de aprobación:** Gesta y lactancia. **Registro:** Gesta y lactancia. **Información adicional:** Gesta y lactancia. **Notas:** Gesta y lactancia. **Reservados todos los derechos. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad. **© 2010. Todos los derechos reservados.****





## Neurocisticercosis, diagnóstico y evolución por imagen. Presentación de un caso

René Alfredo Bourlón Cuéllar,\* Irene Pérez Páez,\* Christianne Bourlón de los Ríos,\*\* Tania Teresa Mora Arias,\*\*\* Roger Carrillo Mezo\*\*\*\*

### RESUMEN

La neurocisticercosis es una enfermedad que aún en nuestros días es de alta prevalencia. Su diagnóstico clínico y por imagen representa un reto para el clínico, a pesar de los grandes avances desde el punto de vista de laboratorio y de imagen. La neurocisticercosis es motivo de investigación y la neuroimagen ha podido explicar, en parte, su evolución. Existen reportes en relación con las interacciones inmunológicas entre el huésped y el parásito y, lo más importante, lo controvertido de su relación con procesos neoplásicos. Se reporta un caso en el que el diagnóstico inicial fue de linfoma y que, posteriormente, según su evolución por imagen a corto plazo y la respuesta a tratamiento, se confirmó el diagnóstico de neurocisticercosis.

**Palabras clave:** neurocisticercosis, resonancia magnética, crisis convulsiva, neoplasias, neuroimagen.

### ABSTRACT

Neurocysticercosis is a disease that even nowadays is of high prevalence, the clinical and imagenological diagnosis present a challenge to the clinician regardless of the great advances in the laboratory and imaging fields. neurocysticercosis is a cause of research and neuroimaging has been able to explain its evolution to a certain extent. Reports have been made related to immunologic interactions between the host and the parasite, and the most significant, the controversy of the relation of neurocysticercosis with tumoral processes. We present a case that received the initial diagnosis of lymphoma in which afterwards, according to short term imagenologic evolution and response to treatment, the diagnosis of neurocysticercosis was confirmed.

**Key words:** neurocysticercosis, magnetic resonance, seizure, malignancy, neuroimaging.

La cisticercosis es una infección parasitaria que se adquiere mediante la ingestión de huevos de la forma adulta del parásito *Taenia solium*; cuando afecta al sistema nervioso central se denomina neurocisticercosis.

Esta es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central y una de las causas principales de epilepsia en el mundo, especialmente en América Latina, India, África y China.<sup>1,2</sup> A pesar de que la neurocisticercosis es una enfermedad común, su diagnóstico aún representa un reto para los clínicos. Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis son diversas: epilepsia, hipertensión endocraneal, neuropsiquiátricas y alteraciones neurológicas focales. A pesar de ello, gran número de individuos infestados son asintomáticos.<sup>3</sup>

Son pocos los hallazgos por neuroimagen que son patognomónicos para la neurocisticercosis, entre estos destaca un quiste con un nódulo en su interior por la existencia del escólex. Los estudios de TAC helicoidal con multidetectores y de alta resolución y los de resonancia magnética han aumentado la precisión del diagnóstico de neurocisticercosis al proveer evidencia objetiva en el número y topografía de las lesiones, la etapa de evolución y el grado de la reacción inflamatoria en el huésped contra el parásito.<sup>4</sup>

\* Médico adscrito a Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\* Residente de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\*\* Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\*\*\* Médico adscrito a Resonancia Magnética, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlón Cuéllar. Camino a Santa Teresa 1055, Consultorio 476, colonia Héroes de Padierna. México 10700, DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx  
Recibido: 15 de marzo 2011. Aceptado: julio 2011.

Este artículo debe citarse como: Bourlón-Cuéllar RA, Pérez-Páez I, Bourlón de los Ríos CH, Mora-Arias TT, Carrillo-Mezo R. Neurocisticercosis, diagnóstico y evolución por imagen. Presentación de un caso. Med Int Mex 2011;27(6):603-608.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La TAC sigue siendo el mejor estudio de neuroimagen de inicio en pacientes con sospecha de neurocisticercosis, sobre todo por la alta sensibilidad de la detección de calcificaciones, que son frecuentes en los hallazgos de la neurocisticercosis. La resonancia magnética es el estudio de imagen de elección para la evaluación de pacientes con cisticercosis intraventriculares, quistes de tallo cerebral y quistes pequeños localizados en la convexidad de los hemisferios cerebrales. Este método es superior a la tomografía computada para el seguimiento de pacientes posterior al tratamiento.<sup>5</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: fiebre tifoidea a los 13 años, alcoholismo de tipo social e índice tabáquico de 0.7 paquetes al año.

El padecimiento actual se inició con siete crisis convulsivas motoras parciales simples que involucraban el hemisferio derecho, por ese motivo se le inició el protocolo de estudio con tomografía computada de cráneo simple y contrastada, en la que se observó una imagen hipodensa en la región parietal paramedial izquierda, con reforzamiento irregular posterior al medio de contraste. Se le dio tratamiento con carbamazepina y difenilhidantoína y se decidió trasladarlo a otra institución para su estudio. A su ingreso se le encontró neurológicamente íntegro, con estudios de laboratorio en parámetros normales. La resonancia magnética de encéfalo mostró una lesión hipointensa parietal paramedial izquierda con reforzamiento irregular y una zona hipointensa central, con edema perilesional. Hubo alta sospecha de lesión de tipo neoplásico, por lo que se decidió realizar una biopsia guiada por estereotaxia que reportó, en el estudio transoperatorio, un infiltrado linfocitario sugerente de linfoma primario del sistema nervioso central. Los médicos del servicio de hemato-oncología le realizaron una punción lumbar y buscaron blastos en el líquido cefalorraquídeo, con hallazgos positivos, por lo que se inició tratamiento quimioterapéutico con metotrexato y ARA-C intratecal. El resultado definitivo de patología del tejido cerebral solo reportó datos de edema y gliosis focal, sin evidencia de lesión neoplásica; otro estudio del líquido cefalorraquídeo no mostró blastos. En virtud de los hallazgos histopatológicos y de anticuerpos anti-cisticercosis positivos, se decidió vigilarlo y seguirlo con resonancia

magnética de encéfalo seriada, además de iniciar el tratamiento con albendazol.

En el seguimiento de este paciente se demostró la ausencia de síntomas neurológicos y mejoría significativa en los estudios subsecuentes de resonancia magnética, por lo que se concluyó que se trataba de un caso definitivo de neurocisticercosis.

### DISCUSIÓN

En México existe una frecuencia cercana al 2% de neurocisticercosis, diagnosticada en autopsias. Mediante estudios clínicos se encontró que la neurocisticercosis es responsable de alrededor de 20 a 25% de las craneotomías que se realizan en instituciones especializadas y representa alrededor del 10% de los enfermos que acuden a unidades de neurología. Los estudios de seroprevalencia reportan que cerca de 12% de la población mexicana tiene anticuerpos anticisticercosis.<sup>4,5,6</sup>

La respuesta inmunológica hacia el cisticercosis puede dividirse en dos: un componente humoral y otro celular. La IgG puede detectarse en suero, líquido cefalorraquídeo y saliva, que es la más frecuente, lo que sugiere que la infestación es prolongada. El parásito quizá sea destruido a través de eosinófilos atraídos al sitio por las células linfoides.<sup>7-10</sup>

Algunos autores sugieren que los estados de inmunodepresión en pacientes con neurocisticercosis pueden ser la causa de su asociación con ciertos padecimientos, como enfermedades neoplásicas malignas y padecimientos que llevan a la formación de tumores cerebrales.<sup>11,12,13</sup> Otros estudios sugieren que las alteraciones cromosómicas observadas en linfocitos periféricos son más frecuentes en pacientes con neurocisticercosis y en cerdos con cisticercosis, que en quienes recibieron tratamiento y en los controles sanos.<sup>14,15</sup> En otro estudio se observó que 17% de los pacientes con glioblastoma tenían neurocisticercosis en comparación con otro en el que sólo 3% de los controles tenía este antecedente.<sup>13</sup> Sin embargo, estas alteraciones cromosómicas en los linfocitos o el incremento en la síntesis de citocinas y su relación con el establecimiento de un proceso neoplásico no han sido aclaradas del todo. Sin embargo, en países con alta incidencia de neurocisticercosis, como es el nuestro, se sugiere que debe considerarse un factor de riesgo para procesos neoplásicos, principalmente del tipo hematológico.<sup>7</sup>

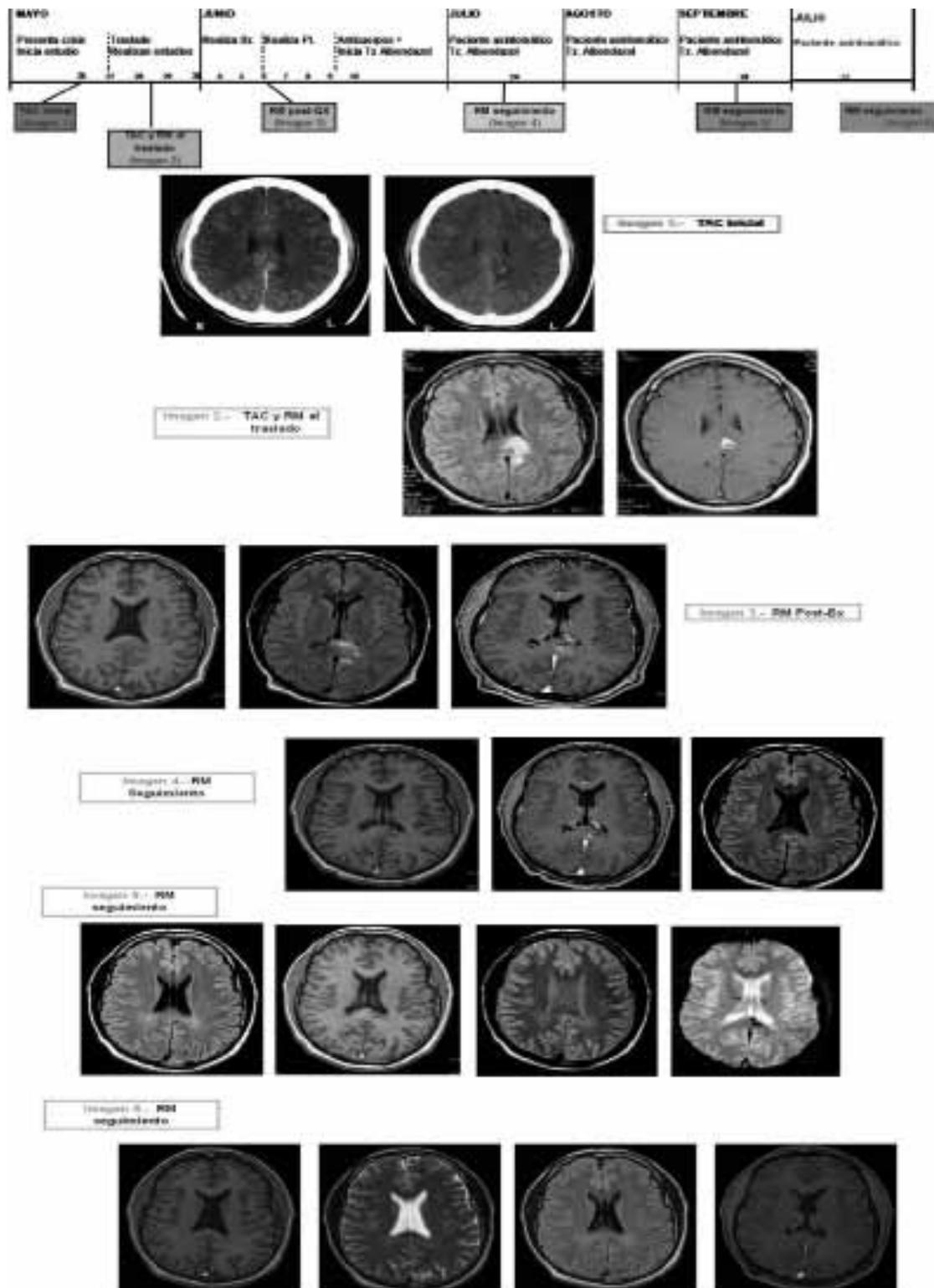


Figura 1. Secuencia radiológica. Imagen de resonancia magnética

La neurocisticercosis debe sospecharse en cualquier paciente con síntomas neurológicos que viva en zonas endémicas o en viajeros de zonas endémicas en donde hayan permanecido por largos periodos. El diagnóstico se basa en la conjunción de los hallazgos clínicos, los resultados de estudios de neuroimagen y serológicos.

Existen varias pruebas destinadas a la detección de anticuerpos anticisticercosis en sangre, saliva y líquido cefalorraquídeo, entre las que destacan: la reacción de fijación de complemento, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el inmunoblot. Estas pruebas son un complemento importante de los estudios de neuroimagen, pero nunca deben utilizarse en forma aislada para confirmar o descartar el diagnóstico de neurocisticercosis, debido al elevado porcentaje de resultados falso-positivos y falso-negativos.<sup>16</sup>

Las técnicas de neuroimagen, como la tomografía computada y la resonancia magnética, han mejorado la exactitud del diagnóstico de neurocisticercosis al proveer evidencia objetiva en el número y topografía de las lesiones, su etapa de involución y el grado de reacción inflamatoria del hospedero en contra del parásito.<sup>17</sup>

La resonancia magnética, con su alta resolución y con el medio de contraste, permite reconocer muchas formas de cisticercosis que no son posibles de detectar con tomografía computada. Cuando se produce la infestación al sistema nervioso central se reconocen cuatro estadios básicos que se identifican con la resonancia magnética. El primero es el vesicular, representado por la formación de un quiste esférico de 4 a 20 mm que rodea el escólex, el que se ve como un nódulo en el interior de 2 a 4 mm. Tiene paredes finas y contenido líquido y homogéneo, de señal idéntica al líquido cefalorraquídeo. Es antigénicamente inerte, por lo que no incita a la formación de una reacción inflamatoria o edema y el paciente permanece asintomático. El segundo estadio es el coloidal, en el que el parásito muere y genera una respuesta inflamatoria local, con formación de tejido de granulación y rotura de la barrera hematoencefálica. El fluido se transforma en una suspensión coloidal, con solutos proteicos de mayor intensidad en secuencias ponderadas en T1 comparativamente con el líquido cefalorraquídeo. Las paredes del quiste y el escólex demuestran baja señal en secuencias ponderadas en T2 y un realce en anillo, luego de la aplicación del gadolinio y se encuentran rodeados de edema vasogénico. El tercer estadio es el nodular granular que

representa la degeneración del parásito. Se caracteriza por disminución del edema y el comienzo de la mineralización del contenido. La lesión es isoíntensa, en secuencias ponderadas en T1 e hipointensa en secuencias ponderadas en T2. Se evidencia un realce nodular o en anillo grueso por persistencia de inflamación. Por último, el estadio nodular calcificado representa la involución completa del parásito con mineralización continua y aparecen como pequeñas imágenes hipointensas en secuencias ponderadas en T2, algunas de las imágenes calcificadas tienen un realce permanente de medio de contraste en la imagen de resonancia magnética.<sup>18-21</sup>

El diagnóstico de neurocisticercosis representa un reto, por lo que recientemente se propuso un grupo de criterios diagnósticos con el propósito de realizar una evaluación clínica, radiológica, inmunológica y epidemiológica basada en dos grados de certeza (definitivo o probable), el propósito de estos criterios es evitar errores diagnósticos a los médicos. Hay cuatro categorías de los criterios propuestos: absolutos, mayores, menores y epidemiológicos. Los absolutos permiten un diagnóstico inequívoco. Los mayores sugieren, fuertemente, el diagnóstico sin poder confirmar la enfermedad. Los menores son frecuentes, pero no específicas de la enfermedad y los epidemiológicos se refieren a datos circunstanciales a favor del diagnóstico. (Cuadro 1) La interpretación de estos criterios permite dos grados de certeza diagnóstica: 1) diagnóstico definitivo en pacientes con un criterio absoluto o en los que tienen dos mayores más un criterio menor y un criterio epidemiológico; 2) diagnóstico probable en pacientes con uno mayor más dos criterios menores, o en los que tienen uno mayor, uno menor y un criterio epidemiológico, y en los que tienen tres criterios menores más un criterio epidemiológico.<sup>22</sup>

El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la forma de la neurocisticercosis y, frecuentemente, incluye una combinación de fármacos sintomáticos, cisticidas, resección quirúrgica de las lesiones y la colocación de derivaciones ventriculares.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

El caso reportado tiene varios puntos que es importante resaltar, primero: el reto diagnóstico que implica porque, si bien es cierto que los estudios de imagen son herramientas útiles para el diagnóstico de la neurocisticercosis, no todos

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos

Categoría	Criterios
Absolutos	1. Demostración histológica del parásito en la biopsia de cerebro o de médula espinal. 2. Lesiones quísticas que muestren el escólex en estudio tomografía computada o resonancia magnética. 3. Visualización directa del parásito subretinal a través de un examen de fondo de ojo.
Mayores	1. Lesiones altamente sugerentes de neurocisticercosis en estudios de neuroimagen. 2. Serología positiva por inmunoblot para la detección de anticuerpos anticisticercosis. 3. Resolución de las lesiones quísticas intracraneales posterior al tratamiento con albendazol o prazicuantel. 4. Resolución espontánea de lesiones únicas que refuerzan con contraste.
Menores	1. Lesiones compatibles con neurocisticercosis en estudios de neuroimagen. 2. Manifestaciones clínicas sugerentes de neurocisticercosis. 3. Anticuerpos anticisticercosis en LCR mediante ELISA. 4. Cisticercosis extraneural.
Epidemiológicos	1. Evidencia de contacto familiar con infección por <i>Taenia solium</i> . 2. Individuos que provengan o que habiten en áreas endémicas de cisticercosis. 3. Antecedentes de viajes frecuentes a zonas endémicas.
<i>Grados de certeza</i>	<i>Criterio</i>
Definitivo	1. Un criterio absoluto. 2. Dos criterios mayores, uno menor y un criterio epidemiológico.
Probable	1. Un criterio mayor, más dos criterios menores. 2. Un criterio mayor, más un criterio menor, más un criterio epidemiológico. 3. Tres criterios menores, más un criterio epidemiológico.

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

Tomado y modificado de: Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC Jr, Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001 Jul 24; 57(2):177-183

presentan imágenes patognomónicas de la enfermedad porque la imagen dependerá, en mucho, del número y localización de las larvas, la etapa de evolución de los quistes y la respuesta inmunológica de cada paciente.

Segundo, la posibilidad de seguimiento estrecho es de gran utilidad, con el advenimiento de la resonancia magnética, lo que permite observar la evolución y respuesta al tratamiento, muchas veces dado como prueba terapéutica.

Finalmente, lo complejo de la respuesta inmunológica y que en algunos casos ha llevado a la incógnita que existe en relación con el papel de las lesiones producidas por la neurocisticercosis y su asociación con enfermedades hematológicas malignas del tipo de linfoma, así como la aparición de otro tipo de tumores en el sistema nervioso central, como el glioblastoma multiforme. Con todo esto, puede decirse que en países con alta incidencia de neurocisticercosis, como el nuestro, deberá considerarse factor de riesgo para procesos neoplásicos del sistema nervioso central.

## REFERENCIAS

1. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, et al. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992;42(2):389-392.
2. Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: A review of current status and management. *J Clin Neurosci* 2009;16(7):867-876.
3. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2(12):751-762.
4. Schenone H, Villarroel F, Rojas A, Ramírez R. Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. *Cysticercosis*. En: Wilms K, ed. *Cysticercosis. Present state of knowledge and perspectives*. New York: Academic Press, 1982;25-38.
5. Velasco-Suárez M, Bravo MA, Quirasco F. Human cysticercosis: Medical-social implications and economic impact. In: Flisser A, Willms K, Lacleste JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F, ed. *Cysticercosis. Present state of knowledge and perspectives*. New York: Academic Press, 1982;47-51.
6. Diaz Camacho S, Candil Ruiz A, Uribe Beltrán M, Willms K. Serology as an indicator of *Taenia solium* tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1990;84(4):563-566.
7. Grogl M, Estrada JJ, MacDonald G, Kuhn RE. Antigen-antibody analyses in neurocysticercosis. *J Parasitol* 1985;71(4):433-442.

8. Zini D, Farrell VJR, Wadee AA. The relationship of antibody levels to the clinical spectrum of human neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(8):656-661.
9. Cho SY, Kim SI, Kang SY, Park AJ. Intracranial synthesis of specific IgG antibody in cerebrospinal fluid of neurocysticercosis patients. *Kisaengchunghak Chapchi* 1988;26(1):15-26.
10. Ostrosky-Zeichner L, Estanol B. Immunopathogenesis of neurocysticercosis: is damage mediated by the host immune response? *Int J Parasitol.* 1999;29(4):649-650.
11. Hautecoeur P, Gallois P, Brucher JM, Ovelacq E, Dereux JF. Association d'une cysticercose cerebrale et d'un gliome multifocal discussion des interactions. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(12):844-849.
12. Agapejev S, Alves A, Zanini MA, Ueda AK, Pereira EM. Oligodendroglioma cístico e positividade das reações para cisticercose: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50(2):234-238.
13. Del Brutto OH, Castillo PR, Mena IX, et al. Neurocysticercosis among patients with cerebral gliomas. *Arch Neurol* 1997;54(9):1125-1128.
14. Montero R, Flisser A, Madrazo I, Cuevas C, Ostrosky-Wegman P. Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel. *Mutat Res* 1994;305(2):181-188.
15. Flisser A, Gonzalez D, Plancarte A, Ostrosky P, et al. Praziquantel treatment of brain and muscle porcine *Taenia solium* cysticercosis. 2. Immunological and cytogenetic studies. *Parasitol Res* 1990;76(7):640-642.
16. Richards F, Schantz PM. Laboratory diagnosis of cisticercosis. *Clin Lab Med* 1991;11(4):1011-1028.
17. García HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* Cisticercosis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:97-119.
18. Amaral L, Maschietto M, Maschietto R, et al. Unusual manifestations of neurocysticercosis in MR imaging: analysis of 172 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:533-541.
19. Litt AW, Mohuchyt T. Case 10: neurocysticercosis. *Radiology* 1999;211(2):472-476.
20. Sheth TN, Pillon L, Keystone J, Kucharczyk W. Persistent MR contrast enhancement of calcified neurocysticercosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(1):79-82.
21. Creasy JL, Alarcon JJ. Magnetic resonance imaging of neurocysticercosis. *Top Magn Reson Imaging* 1994;6(1):59-68.
22. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Tsang VC, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001;57(2):177-183.
23. García HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):747-756.



## Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía

Blanca Elsi Cruz Toledo,\* Rocío Tovar Franco,\* Laura Juárez Navarrete\*

### RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una enfermedad poco frecuente, de causa desconocida, que se caracteriza por pápulas o pústulas dolorosas que se ulceran rápidamente y se presenta con halo eritematovioláceo, se asocia hasta en 70% con enfermedades sistémicas, como artritis reumatoide seropositiva o artropatías seronegativas, y hasta en 40% con fenómeno de patergia. En México se han publicado dos series de casos en los últimos años; sin embargo, se desconoce la frecuencia de presentación. En esta revisión se realizó una búsqueda y descripción de las características clínicas, etiopatogenia y tratamiento del pioderma gangrenoso.

**Palabras clave:** pioderma gangrenoso, artritis reumatoide, patergia.

### ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a rare condition of unknown cause that presents as papules or pustules that are painful, that ulcers quickly and are presented with eritematoviolaceous area, is associated in up to 70% to systemic diseases such as rheumatoid arthritis or seronegative arthropathies and associated with up to 40% patergia phenomenon. Mexico has issued two series of cases in recent years however, the frequency of occurrence unknown. In this review we conducted a search and description of clinical features, pathogenesis and treatment of pyoderma gangrenosum.

**Key words:** Pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis, patergia.

**B**rocq, en 1908, fue el primero en describirla y le llamó *Fagedisme geometrique*; posteriormente, en 1930, Brunsting, Goeckerman y O'Leary lo describieron en cinco pacientes con colitis ulcerosa,<sup>1</sup> pero atribuyeron la enfermedad a procesos infecciosos ocasionados por *Staphylococcus aureus*.<sup>1,2,3</sup>

### Epidemiología

El pioderma gangrenoso es una enfermedad poco frecuente y su incidencia se desconoce, afecta a todas las razas y géneros, aunque se ha propuesto que es más frecuente en mujeres<sup>1</sup> entre los 20 a 50 años de edad, también se ha reportado en niños hasta en 4%,<sup>4</sup> con edad promedio a los 10 años.<sup>5</sup> Puede manifestarse en forma idiopática en 40 a 50% de los casos, aunque algunos autores reportan que de 17 a 74% tienen una enfermedad sistémica asociada.<sup>1,12,15</sup> En México, García Benítez reportó 14 casos en el año 2000 y cinco años después Guerrero Hernández y su grupo reportaron 16 casos más.<sup>29</sup>

### Enfermedades sistémicas asociadas

Esta afección se ha asociado con varios padecimientos sistémicos,<sup>6</sup> entre ellos: autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn; inflamatorios, infecciosos (hepatitis), malignos (leucemia, gamapatía monoclonal, mieloma múltiple y algunos tumores sólidos), o con medicamentos (factores estimulantes de colonias, isotretinoína, interferón alfa y sulpiride).<sup>7, 12, 15</sup> Su principal asociación es con

\* Médica adscrita al servicio de Dermatología. Unidad de Especialidades Médicas de la Secretaría de la Defensa Nacional.

Correspondencia: Dra. Blanca Elsi Cruz Toledo, Unidad de Especialidades Médicas, Av. Industria Militar 1088, Lomas de San Isidro, Naucalpan, Estado de México. Correo electrónico: blanelcru@hotmai.com

Recibido: 6 de abril 2011. Aceptado: agosto 2011.

Este artículo debe citarse como: Cruz Toledo BE, Tovar-Franco R, Juárez-Navarrete L. Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(6):609-615.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

la enfermedad de Crohn hasta en 20% de los casos.<sup>8</sup> El pioderma gangrenoso asociado con artritis reumatoide se describe en 4 a 50%<sup>9</sup> y se consideran casos resistentes y con peor pronóstico que los idiopáticos.<sup>1,10</sup>

### Etiopatogenia

La etiopatogenia es desconocida e inicialmente se atribuyó a causas infecciosas como bacterias de tipo estafilococos o estreptococos; sin embargo, no se ha documentado asociación con algún agente infeccioso por lo que esta teoría se ha descartado.<sup>1,2,3</sup>

Se ha propuesto que se debe a alteraciones en la inmunidad humoral y celular, como por ejemplo defectos en la quimiotaxis o en la función de los neutrófilos.<sup>1,2,3</sup> También se ha planteado posible asociación con el factor reumatoide por su asociación con artritis reumatoide.<sup>9</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una citocina pro inflamatoria con efectos importantes en varias líneas celulares, encontrándose elevado en numerosas enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado que regula la expresión de las moléculas de adhesión (molécula-1 de adhesión intracelular y molécula-1 de adhesión de células vasculares), induce la producción de E-selectina y de diversas citocinas por los fibroblastos, además de coexistir en concentraciones elevadas en el tejido de úlceras crónicas. Se ha observado que la respuesta celular al factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) también se encuentra alterada. En la cascada inflamatoria, el TNF $\alpha$  tiene un mecanismo de retroalimentación positivo. Varias células tienen receptores para esta citocina y la unión de éstas con el TNF $\alpha$  aumenta la síntesis del mismo. Entre los hallazgos histológicos en el pioderma gangrenoso es característico observar un infiltrado predominantemente neutrofílico. Se ha demostrado que las lesiones tempranas de la vasculitis urticariana y la dermatosis pustular subcórnea, otros cuadros clínicos en los que hay infiltrados neutrofilicos, se manifiestan con elevación sérica de TNF $\alpha$ , por lo que se ha propuesto que esta citocina juega un papel importante en la etiopatogenia del pioderma gangrenoso ya que también se sabe que tiene un efecto de activación neutrofílica. Con base en lo anterior, se han realizado estudios de investigación en los que una opción terapéutica son los anti TNF.<sup>11</sup>

### Manifestaciones clínicas

El pioderma gangrenoso afecta, principalmente, las caras anteriores de las piernas<sup>2</sup> aunque puede presentarse tam-

bién en la cara,<sup>34</sup> tronco<sup>35</sup> y con menos frecuencia puede afectar la mucosa oral, genital, y ocular.<sup>2,12</sup> Se han descrito algunos casos aislados con queratitis ulcerosa asociada con artritis reumatoide<sup>12</sup> y en los casos asociados con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se presenta alrededor de orificios de estomas.<sup>8</sup>

Las lesiones pueden iniciar como nódulos o ampollas que crecen en forma centrífuga, se necrosan, ulceran, y característicamente drenan material purulento con olor fétido, los bordes de las úlceras son socavados, sobre elevados e irregulares, generalmente de color violáceo.

Hay tres variantes clínicas principales:<sup>1,2,13,34</sup>

- Pioderma gangrenoso clásico: se caracteriza por úlceras localizadas en las piernas.
- Pioderma gangrenoso atípico: úlceras superficiales o erosiones profundas con un borde vesiculoso gris pizarra, que suele afectar las manos, los brazos o la cara. Dentro de esta variante se incluye a la dermatosis neutrofílica del dorso de las manos, que se considera una superposición entre síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso.<sup>14</sup>
- Pioderma gangrenoso periestomal: lo padecen, sobre todo, pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica.<sup>8</sup>

Powel y sus colaboradores lo clasificaron en las siguientes variantes:<sup>2</sup>

- Ulceroso: es la forma más asociada con artritis reumatoide y poliartritis seronegativa.<sup>9</sup>
- Pustular: se inicia con pústulas pequeñas en el tronco y las extremidades inferiores y se asocia más frecuentemente con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>8</sup>
- Ampollosa: es más frecuente en los brazos y la cara y puede cursar con manifestaciones sistémicas como fiebre y artralgias. Esta forma puede solaparse con síndrome de Sweet y es la forma que más se asocia con enfermedades malignas, predominantemente de estirpe hematológica, y se considera un dato de mal pronóstico.
- Vegetante: generalmente en el tronco tiene un curso más lento y benigno.

El fenómeno de patergia consiste en la aparición de lesiones nuevas de pioderma gangrenoso en áreas de traumatismos, se presenta hasta en 40% de los casos,

y se refiere como un hallazgo patognomónico de esta enfermedad.<sup>2,16</sup>

Esta enfermedad puede acompañarse de manifestaciones sistémicas, como ataque al estado general, astenia, adinamia, fiebre o artralgias.<sup>14</sup> También se ha descrito afección extracutánea al pulmón, hueso, ganglios, hígado, bazo, páncreas, sistema nervioso central y sistema músculo-esquelético, que en los últimos años se han reportado con mayor frecuencia. La asociación con afección pulmonar es la más frecuente y se presenta como infiltrados o cavitaciones, que condicionan derrame pleural, tos o fiebre. La afectación a estos órganos puede ser tan extensa que ocasiona toxicidad importante en los pacientes.<sup>14,15</sup>

Davis y sus colaboradores propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico de pioderma gangrenoso.<sup>1</sup>

#### **Criterios mayores**

1. Úlceras cutáneas dolorosas, necróticas con borde violáceo irregular, que pueden crecer 1 a 2 cm al día o aumentar su tamaño hasta 50% en un mes.
2. Exclusión de otras causas de ulceración cutánea.

#### **Criterios menores**

1. Historia sugerente de fenómeno de patergia o hallazgo de cicatrices cribiformes.
2. Enfermedades sistémicas asociadas con pioderma gangrenoso.
3. Hallazgos histopatológicos (neutrofilia o inflamación mixta, y vasculitis linfocítica, aunque ésta última puede estar ausente).
4. Respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en 50% en un mes).

#### **Diagnóstico diferencial**

Debe diferenciarse de cualquier enfermedad que curse con úlceras en la piel: vasculitis (poliarteritis nodosa, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener), enfermedades trombofílicas (atrofia blanca, síndrome antifosfolípidos, deficiencia de factor V de Leiden), tumores malignos (carcinoma epidermoide, linfoma cutáneo, leucemia cutánea, carcinoma metastásico), enfermedades inflamatorias (enfermedad de Crohn), infecciones (celulitis, úlceras herpéticas, infecciones por micobacterias atípicas, tuberculosis cutánea, leishmaniasis, esporotricosis y otras

micosis profundas y ectima gangrenoso). También se han descrito en pacientes con infección por VIH.<sup>13</sup> En el caso específico de artritis reumatoide debe diferenciarse de vasculitis reumatoide.<sup>8</sup>

#### **Tratamiento**

El tratamiento convencional son los corticoesteroides de alta potencia que, en casos localizados o leves, se utilizan en forma tópica o intralesional. Los más utilizados son el propionato de clobetasol y triamcinolona 40 mg/mL dos veces por semana en el borde de las lesiones.<sup>2</sup> Si es diseminada, severa o se asocia con otras enfermedades sistémicas se utilizan por vía sistémica a dosis inmunosupresoras. El más prescrito es la prednisona a dosis de 0.5 a 2 mg/kg/día<sup>12,15</sup> en forma continua durante varios meses, hasta lograr remisión del cuadro, y posteriormente reducción gradual de la dosis. En las formas agresivas del pioderma gangrenoso o que no respondan adecuadamente al tratamiento oral se ha reportado el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 g al día durante 1 a 5 días.<sup>15</sup> Es necesario considerar que con los corticoesteroides por tiempo prolongado pueden sobrevenir efectos colaterales, como: hipertensión arterial, hiperglucemia, osteoporosis, fracturas patológicas, síndrome de Cushing, atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, etc.

Otro fármaco de primera línea es la ciclosporina a dosis de 5 mg/kg. Se han utilizado antibióticos como la minociclina a dosis de 100 mg cada 12 h porque estos fármacos inhiben la quimiotaxis de neutrófilos, actuando de esta forma como efecto antiinflamatorio no esteroide.<sup>15</sup> Otros antibióticos prescritos con este mismo fin son trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclinas, rifampicina, vancomicina y mezlociclina; se ha empleado también la dapsona, que interfiere con la migración de neutrófilos ejerciendo igualmente acción antiinflamatoria. Puede administrarse sola o combinada con prednisona a dosis de 100 a 300 mg al día, pero aunque se obtienen buenos resultados iniciales, se reportan recaídas frecuentes.<sup>17</sup>

La talidomida es un inmunosupresor que inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y bloquea, a su vez, la producción de TNF- $\alpha$ , se ha utilizado en algunos casos a dosis de 100 mg/día con buenos resultados.<sup>18</sup>

También se han documentado reportes aislados de tratamiento con oxígeno hiperbárico<sup>25</sup> y azatioprina a dosis de 150 mg al día.<sup>26</sup>



**Figura 1.** Úlceras con bordes socavados, con borde eritematovioláceo en el pie derecho.

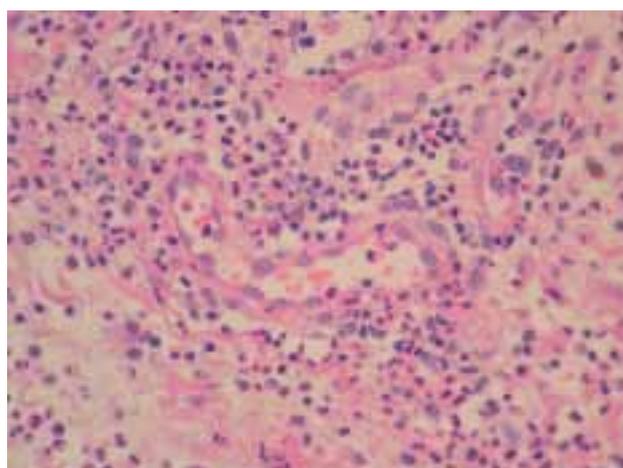


**Figura 2.** Lesiones de pioderma gangrenoso superficial en la cara.

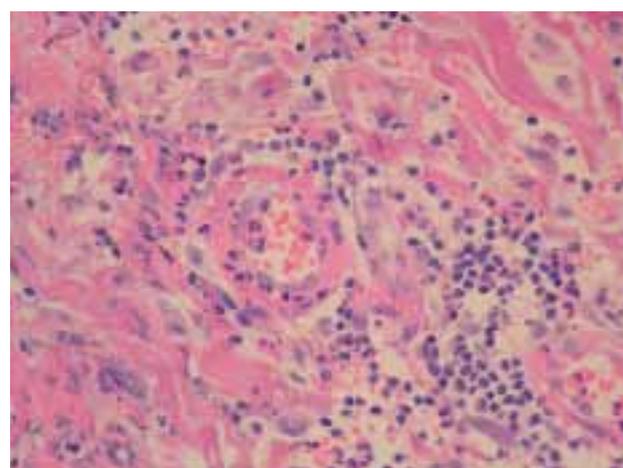
Se ha reportado que el tratamiento con biológicos que bloquean el TNF- $\alpha$  ha demostrado beneficios en el tratamiento del pioderma gangrenoso.<sup>11,15,19,20,21,36</sup>

En un estudio abierto se trató a seis pacientes con pioderma gangrenoso con Alefacept, fármaco que interfiere con la activación de las células T y reduce selectivamente las células T patógenas, a dosis de 15 mg por vía intramuscular a la semana durante 20 semanas, se reportó disminución del tamaño de las lesiones de 50% a la semana 20 de tratamiento.<sup>19</sup>

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une y bloquea la fracción soluble y la unida a la membrana de TNF- $\alpha$ , induce citotoxicidad mediada por anticuerpos, llevando a lisis de las células que expresan



**Figura 3.** Biopsia de piel en donde se observan células endoteliales prominentes e infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares.



**Figura 4.** Acercamiento donde se aprecia necrosis fibrinoide y prominencia de células endoteliales en la pared de un vaso de mediano calibre.

el mencionado receptor. Está aprobado por la FDA para tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante. También se ha utilizado en casos de pioderma gangrenoso, principalmente asociados con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque también en pioderma gangrenoso asociado con otras enfermedades sistémicas. La dosis utilizada es de 3 a 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada ocho semanas.<sup>20, 21</sup> En tres diferentes series con 3, 8 y 23 pacientes con pioderma gangrenoso

asociado con enfermedad de Crohn que fueron tratados con infliximab reportan curación de las lesiones de pioderma gangrenoso en 4 a 12 semanas en promedio, y algunos pacientes tuvieron curación, inclusive desde el periodo de inducción sin haber necesitado tratamiento adicional.

Otro fármaco anti TNF indicado a pacientes con pioderma gangrenoso y artritis reumatoide en reportes aislados es el Etanercept a dosis de 25 mg, por vía subcutánea, dos veces por semana. Con este medicamento se reporta disminución de las lesiones cutáneas y de las manifestaciones de artritis a los dos meses.<sup>11, 15, 21,36</sup>

Una alternativa más de tratamiento para pioderma gangrenoso es el adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra TNF- $\alpha$ , bloqueando la interacción a los receptores p75 y p55 del TNF, fijando el complemento y produciendo lisis de células que expresan TNF. En un caso se utilizó a dosis de 80 mg a la semana las primeras dos semanas y, posteriormente, 40 mg cada semana. Se reportó curación total a los 5.5 meses, y se ha reportado en otros dos casos con resultados similares.<sup>20,22</sup>

Se reportó un caso de tratamiento de pioderma gangrenoso con inmunoglobulina intravenosa a dosis total de 2 g en dosis única, combinado con esteroides sistémicos, deteniéndose la progresión de las lesiones en el lapso de 24 h, y con cicatrización completa en 21 meses, sin recurrencia del padecimiento.<sup>5</sup>

Kanekura y su grupo reportaron la utilidad de la aféresis de granulocitos y monocitos en el tratamiento de pioderma gangrenoso en un paciente oriental con resultados espectaculares, aplicando cuatro sesiones de una hora por semana durante un mes. Este mismo autor reportó, también, la utilidad de la nicotina en úlceras de pioderma gangrenoso.<sup>2, 23</sup>

Otros tratamientos utilizados en etapa experimental son: mofetil de micofenolato,<sup>24</sup> alquilantes como ciclofosfamida, inmunomoduladores (interferón alfa, tacrolimus, pimecrolimus), cromoglicato de sodio e inclusive peróxido de benzoilo.<sup>15</sup>

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica de etiopatogenia aún no bien definida, que se asocia con padecimientos sistémicos, con un fondo inmunológico. Es de difícil manejo porque hasta el momento no hay

un fármaco que lo cure. Los corticoides son el patrón de referencia en el tratamiento de esta enfermedad y una de las últimas teorías en la patogenia es la influencia del TNF- $\alpha$  del que se reportan casos aislados de mejoría con biológicos dirigidos contra este factor.

## REFERENCIAS

1. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: An update. *Rheumatic Dis Clin N Am* 2007;33:787-802.
2. Jurado F, Sánchez D. Pioderma gangrenoso. *Dermatología Rev Mex* 2004;48(1):28-43.
3. Eulufi A, Calderón OW, Piñeros BJL y col. Pioderma gangrenoso en cirugía plástica: Comunicación de 3 casos. *Rev Med Chile* 2006;134:339-344.
4. Mc Aleer MA, Powell FC, Devaney D, O'Donnell BE. Infantile pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S23-28.
5. Bello VA, Hernández BV, Durán MC, Berrón PR. Uso de la inmunoglobulina intravenosa en la fase aguda del pioderma gangrenoso: Reporte de un caso. *Alergia, Asma e inmunología Pediátricas* 2002;11(1):25-27.
6. Wallach D, Vignon-Pannamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: Forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1066-1071.
7. Freiman A, Brassard A. Pyoderma gangrenosum associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: S107-8.
8. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's Disease. *Surg Clin N Am* 2007; 87:673-680.
9. Sayah A, Joseph C. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209.
10. Charles CA, Bialy TL, Anna F, et al. Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004;140:861-864.
11. Roy DB, Conte ET, Cohen DK. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3):s128-33.
12. Wilson MD, John GR, Callen JP. Peripheral ulcerative keratitis-an extracutaneous neutrophilic disorder. Report of a patient with rheumatoid arthritis, pustular vasculitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:331-334.
13. Bahillo C, López-Barantes D, Cervigón I, García AD y col. Lesiones ulcerosas de repetición. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(6):412-414.
14. Sitjas D, Llintostella E, Peñarroja G, Castro A, Codina-Barreras A. Pioderma gangrenoso con afectación hepatoesplénica y articular. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(10):641-643.
15. Reichrath J, Guido Bens, Bonowitz A. Treatment recommendations for Pyoderma gangrenosum: An evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273-283.
16. Tallon B, Rademaker M, Parkinson G, y col. Cavitory pyoderma gangrenosum treated with local infusion of corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:696-699.

17. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-434.
18. Hecker MS, Lebwohl MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:490-491.
19. Feldman S, Jorizzo JI, McCarty MA. Open-label study of alefacept in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2005;55.
20. Díaz-Ley B, Guhl G, Fernández-Herrera J. Uso de fármacos biológicos en dermatosis fuera de la indicación aprobada. Primera parte: Infliximab y adalimumab. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:657-678.
21. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, Omalizumab, infliximab, etanercept, Adalimumab, efalizumab, and Alefacept (part 2 of 2 ). *J Am Acad Dermatol* 2007;56: e55-79.
22. Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2007;43:306-308.
23. Kanekura T, Maruyama I, Kansaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2002;320-321.
24. De Giovanni C, Coburn P. Recalcitrant Giant pyoderma gangrenosum occurring after minor surgery. A successful outcome with mycophenolate mofetil treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;568.
25. August PJ, Wells GC. Pyoderma gangrenosum treated with azathioprine and prednisolone. *J Am Acad Dermatol* 1978;28:80-82.
26. Gómez EC, Mazuecos J, Rodríguez PA, Camacho F. Estudio retrospectivo de una serie de 15 casos de pioderma gangrenoso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2002;30(4):162-166.
27. Barr PO, Enfors W, Eriksson G. Hyperbaric oxygen therapy in dermatology. *Br J Dermatol* 1972; 86:631-637.
28. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. Case record of Massachusetts general Hospital. *N Engl J Med* 2001;344(19):1461-1464.
29. Guerrero HI, Hernández CJ, Orozco TR. Pioderma gangrenoso. Reporte de 16 casos. *Dermatología cosmética, médica y quirúrgica* 2005;3(3):256-260.
30. Laguna C, Villata JJ, Martín B. Dermatitis neutrofilica del dorso de manos. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:102-104.
31. Sams HH, Mitchel WM, Stratton CW, et al. Culture and immunohistochemical evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection ulcerative pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2003;48: 966-969.
32. Caputo R, Marzan AV, Benedetto AD, et al. Juvenile gangrenous vasculitis of the scrotum: Is it a variant of pyoderma gangrenosum? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:850-853.
33. Johnson TL, Mc Cleskey PE, Rathkopf M, et al. Patergy response to skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 2007;1270-1272.
34. Valdez RV, Simental LF. Pioderma gangrenoso con afección de la cabeza y cuello. *Dermatología Rev Mex* 2010;54(1):36- 40.
35. Mansur AT, Balaban D, Goktay F, Takmaz S. Pyoderma gangrenosum on the breast: A case presentation and review of the published work. *Journal of Dermatology* 2010;37:107-110.
36. Kirsner SR. Biological agents for chronic wounds. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(1):23-25

## PREGUNTAS

1. La lesión característica del pioderma gangrenoso es :
  - a. Nódulos o ampollas que se ulceran y tienen bordes socavados violáceos.
  - b. Vesículas y ampollas
  - c. Nódulos violáceos.
  - d. Neoformaciones.
2. Consiste en el desarrollo de lesiones de pioderma gangrenoso en áreas de traumatismos.
  - a. Fenómeno de patergia.
  - b. Signo de Darier
  - c. Signo de parafina
  - d. Signo de rocío sangrante.
3. La patogenia del pioderma gangrenoso puede explicarse por.
  - a. *Staphylococcus aureus*
  - b. Alteración en la inmunidad humoral y celular.
  - c. Defecto en la quimiotaxis de neutrófilos.
  - d. A y b son verdaderas.
4. El pioderma gangrenoso se presenta más frecuentemente en las siguientes áreas.
  - a. Cara anterior de brazos
  - b. Tronco y cabeza.
  - c. Cara anterior de piernas
  - d. Mucosas.
5. Esta forma clínica de pioderma gangrenoso se asocia con artritis reumatoide y poliartritis seronegativa.
  - a. Ulcerosa
  - b. Pustular
  - c. Bulosa
  - d. Vegetante

6. Inicia como pústulas pequeñas en el tronco y las extremidades inferiores y es la forma que más se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Ulcerosa
  - Pustular
  - Bulosa
  - Vegetante
7. Variante clínica del pioderma gangrenoso que se asocia con enfermedades malignas hematológicas.
- Ulcerosa
  - Pustular
  - Bulosa
  - Vegetante
8. Los siguientes son diagnósticos diferenciales de pioderma gangrenoso
- Granulomatosis de Wegener
  - Síndrome antifosfolípidos.
  - Infecciones por micobacterias.
  - Todas son correctas.
9. Es el tratamiento de primera elección para pioderma gangrenoso.
- Corticoesteroides
  - Ciclosporina
  - Minociclina
  - Talidomida
10. Anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la fracción soluble y unida a la membrana de TNF alfa útil para el tratamiento de pioderma gangrenoso asociado con enfermedad inflamatoria intestinal y en el que han fallado otras opciones terapéuticas.
- Infliximab
  - Etarnecept
  - Adalimumab
  - Rituximab
- Respuestas: 1 a, 2 a, 3 b, 4 c, 5 a, 6 b, 7 c, 8 d, 9 a, 10 a.*



## Anorexia nerviosa, enfermedad con repercusiones cardíacas. Reporte de un caso

Guillermo Gloss Abdalá, Carlos Lijtszain Sklar, Elizabeth Salazar, Francisco Javier Schnaas Arrieta, Begoña Parra Laca, Jesús Vargas Barrón

### RESUMEN

Los trastornos alimenticios son enfermedades crónicas y progresivas que, a pesar de que se manifiestan por medio de la conducta alimentaria, en realidad consisten en una gama muy compleja de síntomas entre los que prevalece una alteración o distorsión de la autoimagen corporal, un gran temor a subir de peso y la adquisición de una serie de valores a través de una imagen corporal. Las principales alteraciones cardíacas son: bradicardia, taquicardia, arritmias supraventriculares y ventriculares, pérdida de la masa ventricular y, como consecuencia, síndrome de bajo gasto cardíaco e insuficiencia valvular mitral por prolapso, asistolia y muerte.

**Palabra clave:** anorexia, alteraciones cardíacas, inanición.

### ABSTRACT

Woman of 17 years of age with anorexia nervosa diagnosed a few years ago, manifested by poor food ingestion and use of laxatives. No previous medical problems were referred, she did not smoke or drink alcoholic beverages and denied the use of illicit drugs.

At admission to emergency room she referred asthenia, adinamia, dizziness, weakness and blurred vision. Vital signs blood pressure 70/40 mmHg, cardiac rate 42 per minute, respiratory rate 12 per minute, oxygen saturation 72%, temperature 34°C. She was cachectic, without abnormalities on respiratory exam. Her cardiac exam showed heart sounds diminished in intensity, rhythmic, with holosystolic murmur heard better at mitral focus. Abdomen without pathologic signs. Hypotrophic extremities with loss of hair in pubis and axillary regions, capillary filling was 5 seconds. Electrocardiogram: sinus rhythm, cardiac rate 50 per minute, electrical axis 0-90°, QTc 547. Chest x ray without abnormalities. Transthoracic echocardiogram with mitral prolaps with regurgitation. Elevation of diastolic final pressure of the left ventricle. Thickness of the wall of the left ventricle diminished (4-5mm), FeVI 35% and cardiac output 1,700ml. The patient is referred to a specialized center where they repeated an echocardiogram months after re-feeding period which reported FeVI 64% with thickness of ventricular walls in normal ranges.

### COMMENTS

The major cardiac alterations in anorexic women are bradicardia, hypotension, decreased peripheral blood flow. The cardiac rhythm the most significant alterations are supraventricular arrhythmias and of this the most common are premature heart beats.

The findings on our patient are compatible with the information found in the literature. As we observed with our patient the FeVI increased almost twice when de nutritional status recovered. There is a needed more information to know the exact impact at long term of anorexia in the cardiovascular system.

Hospital ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Lijtszain Sklar. Correo electrónico: clitszain@abchospital.com

Recibido: 11 de mayo, 2011 Aceptado octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Gloss-Abdalá G, Lijtszain-Sklar C, Salazar E, Schnaas-Arrieta FJ, Parra-Laca B, Vargas-Barrón J. Anorexia nerviosa, enfermedad con repercusiones cardíacas. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(6):616-620.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La anorexia es un trastorno alimenticio crónico y progresivo que se manifiesta por una conducta alimentaria, con síntomas complejos, entre los que prevalece una alteración o distorsión de la autoimagen corporal, un gran temor a subir de peso y la adquisición de una serie de valores a través de una imagen corporal. Existe una gama de factores que la pueden predisponer:

- *Factores biológicos:* existen estudios que indican que las concentraciones anormales de determinados componentes químicos en el cerebro predisponen a algunas personas a sufrir ansiedad, perfeccionismo, comportamientos y pensamientos compulsivos. Estas personas son más vulnerables a sufrir un trastorno alimenticio.
- *Factores psicológicos:* los individuos con trastornos alimentarios tienden a tener expectativas no realistas de ellos mismos y de las demás personas. A pesar de ser exitosos se sienten incapaces, ineptos, con defectos, etc. Puesto que no tienen sentido de identidad tratan de tomar el control de su vida y, muchas veces, se enfocan en la apariencia física para obtener ese control.
- *Factores familiares:* los individuos con familias sobreprotectoras, inflexibles e ineficaces para resolver problemas tienden a padecer estos trastornos. Muchas veces no demuestran sus sentimientos y tienen grandes expectativas de éxito. Los niños aprenden a no demostrar sus sentimientos, ansiedades, dudas, etc., y toman el control por medio del peso y la comida.<sup>1,2</sup>
- *Factores sociales:* los medios de comunicación asocian lo bueno con la belleza física y lo malo con la imperfección física. Las personas populares, exitosas, inteligentes, admiradas, tienen el cuerpo perfecto, lo bello. Las personas que no son delgadas y preciosas se asocian con el fracaso.<sup>5,6,7</sup>

Se describe el caso de una mujer de 17 años de edad, con diagnóstico de anorexia nerviosa que llegó al servicio de Urgencias con un severo estado de desnutrición y manifestaciones de insuficiencia cardíaca por alteraciones del ritmo, conducción y contractilidad.

## REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 17 años de edad, con diagnóstico de anorexia nerviosa de varios años de evolución manifestado por pobre ingestión de alimentos y uso de laxantes. Es originaria y residente del Distrito Federal, de ocupación estudiante. Ingería media sandía al día y de 4 a 5 litros de agua. Niega otros padecimientos.

El motivo de ingreso a Urgencias fue: astenia, adinamia, mareo, disminución de la fuerza en las extremidades inferiores y visión borrosa.

A la exploración física reportó: presión arterial de 70/40 mmHg, frecuencia cardíaca 42, frecuencia respiratoria 12, saturación de oxígeno 72% al aire ambiente y temperatura de 34°C, peso de 26.9 kg, talla de 1.6 metros, con índice de masa corporal de 10.5. Se encontró consciente, poco cooperadora, caquética. Ojos hundidos, piel y mucosas secas, sin lesiones. Tórax con adecuados movimientos de amplexión y amplexación, campos pulmonares con murmullo vesicular, no se auscultan estertores ni sibilancias, ruidos cardíacos rítmicos, disminuidos en intensidad y frecuencia con soplo sistólico más evidente en el foco mitral.

El abdomen se encontró: plano, blando, depresible, doloroso de forma difusa a la palpación media y profunda, peristalsis normoactiva, sin datos de irritación peritoneal. Las extremidades superiores e inferiores se encontraron hipotróficas, con fuerza muscular disminuida; la sensibilidad se encontró conservada; tenía pérdida de vello púbico y axilar. Los pulsos distales eran de características normales, con llenado capilar de 5 segundos. Reflejos de estiramiento muscular normales. No tenía reflejos patológicos. Neurológicamente íntegra, sin datos de focalización neurológica.

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, con frecuencia cardíaca de 50 latidos por minuto y el eje eléctrico ente 0° y 90°, QT 600 milisegundos, QT corregido 547 milisegundos. Un intervalo QT francamente prolongado.

La radiografía de tórax se observó con disminución en la densidad de los tejidos blandos, tórax óseo sin lesiones, parénquima pulmonar sin evidencia de ocupación alveolar, hipertensión venocapilar ligera y cardiomegalia I-II.

El ecocardiograma transtorácico (12-11-2008) mostró que los diámetros de las cavidades estaban dentro de límites normales, con franca disminución en el espesor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, de 4 y 5 mm, respectivamente, para un espesor que debe estar en límites de 10 a 11 mm. Con técnica de Doppler se observó un prolapso sistólico de la valva septal mitral con ligera regurgitación valvular. Se observaron, además, signos indirectos de aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y depresión de la función contráctil, con fracción de eyección aproximada de 35% y un índice cardíaco 1,7 que reflejó síndrome de bajo gasto cardíaco, aunado a la disminución de la frecuencia cardíaca que exacerbaba la insuficiencia cardíaca. (Las imágenes ecocardiográficas anexas muestran la disminución del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, principalmente en el modo M). Figura 1.

La paciente permaneció internada en terapia intensiva por espacio de dos semanas, donde además de las medidas generales recibió apoyo nutricional mixto, por vía parenteral y enteral. Durante 72 horas se administró dobutamina a la dosis de 2.5 mg/kg/min.

A solicitud de sus familiares se trasladó a un centro especializado en anorexia, de la ciudad de Monterrey, donde permaneció hospitalizada. Luego de aproximadamente tres meses nos comunicamos para conocer el estado clínico y cardiovascular de la paciente y se nos informó el nuevo estudio ecocardiográfico tras una mejora del estado nutricional. El estudio reveló una franca recuperación de la masa ventricular y de la función contráctil del ventrículo izquierdo con fracción de eyección de 64% (Figura 2).

## DISCUSION

La bradicardia es uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes con anorexia y, de hecho, es uno de los factores que contribuye al riesgo de taquicardia ventricular polimórfica, directamente relacionada con la muerte súbita.<sup>1-6</sup>

La bradicardia se asocia, también, con aumento del tono vagal y de la variabilidad de la frecuencia. Estos trastornos son reversibles cuando se recupera el peso. Otros autores han descrito la prolongación del segmento QT, relacionado también con muerte súbita hasta en 15% de los pacientes; por eso se recomienda el estricto control de los electrolitos, que podrían reducir el riesgo de arritmias graves. En estos pacientes se recomienda la monitorización continua, inclusive en horas de la noche.<sup>9</sup>

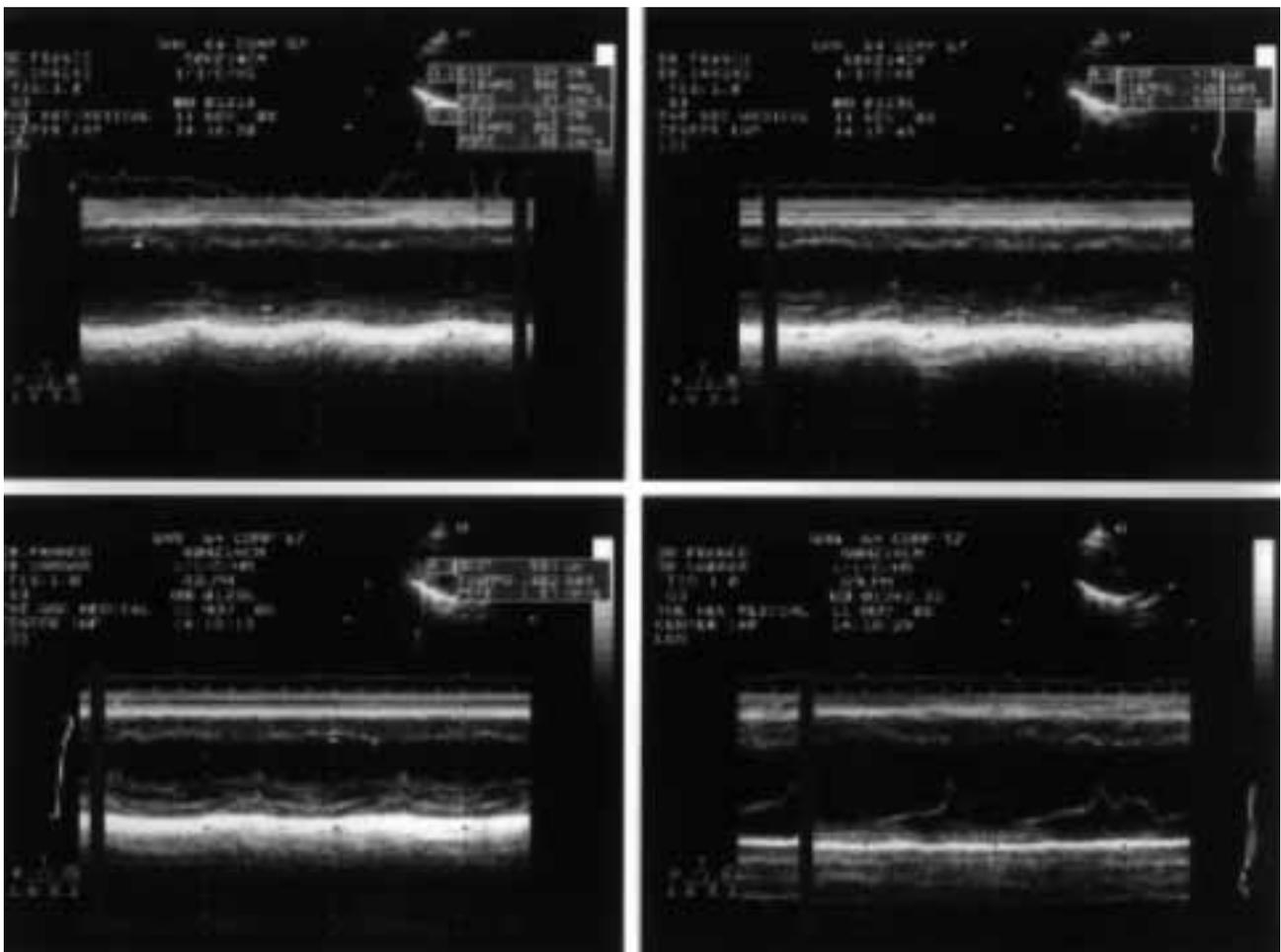


Figura 1. Ecocardiograma 1 (12-11-08)

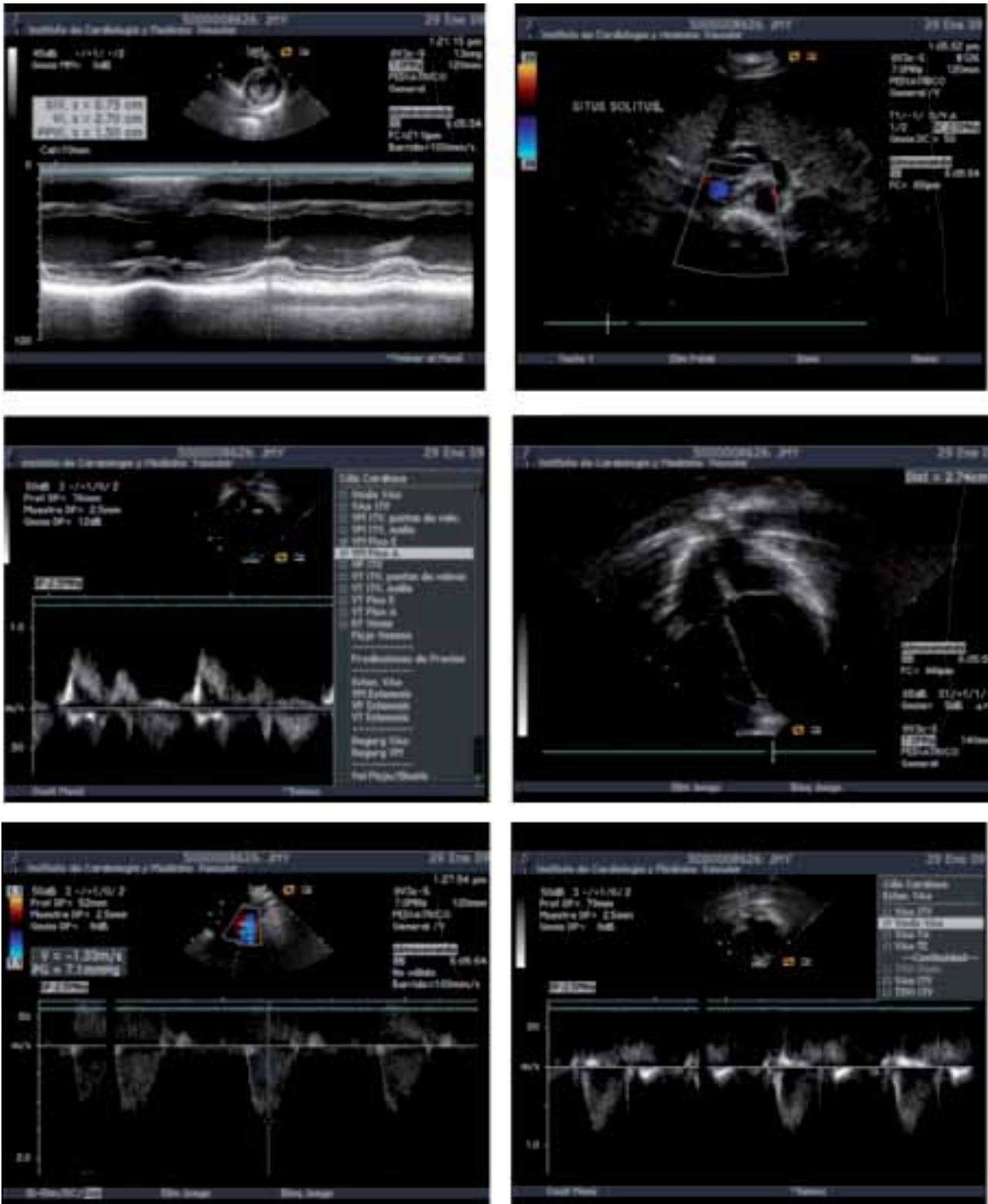


Figura 2. Ecocardiograma 2 (29-01-2009)

Estos pacientes también suelen padecer taquicardia sinusal y extrasístoles supraventriculares y ventriculares.

Por lo que se refiere a los parámetros ecocardiográficos, las dimensiones cardíacas y la masa ventricular disminuyen, con reducción del espesor parietal. Como consecuencia, sobreviene gasto cardíaco disminuido, responsable de la astenia, adinamia y disminución de la clase funcional. La recuperación ponderal aumenta significativamente la masa ventricular y restablece la función contráctil. Hasta cierto punto, en pacientes adolescentes en fases iniciales de la enfermedad los cambios estructurales son reversibles.<sup>10</sup> Persiste la duda de si los valores retornan al mismo estado previo en que se encontraban al inicio de la enfermedad.

En resumen, puede decirse que la anorexia nerviosa puede desencadenar problemas cardíacos potencialmente mortales. Por ello, además del tratamiento psicológico, es obligado realizar una evaluación médica cuidadosa, para evitar complicaciones mortales.

Algunos de los estudios que se efectuaron en pacientes en inanición durante la época nazi demostraron que la reserva cardíaca y la fracción de eyección disminuyen de manera muy significativa en estos pacientes; por eso debe tenerse precaución al indicar a estos pacientes la práctica de ejercicio o inducirlos a situaciones de estrés porque ello puede llevarlos a la muerte súbita.<sup>3,4</sup> Esto demuestra que las alteraciones cardíacas en pacientes con anorexia son la principal causa de muerte.

Es necesario realizar más estudios que permitan concluir, desde el punto de vista cardiológico, cuál es la repercusión a largo plazo. El hecho de observar aumento y mejoría de los parámetros funcionales no necesariamente implica aumento de la supervivencia a largo plazo.

---

## REFERENCIAS

1. Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999;340:1092-1098.
2. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1073-1074.
3. Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J. Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102:49-52.
4. Neumärker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;21:205-212.
5. Sharp CW, Freeman CPL. The medical complication of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993;162:452-462.
6. Vázquez M, Olivares JL, Fleita J, Lacambra I, González M. Alteraciones cardiológicas en mujeres adolescentes con anorexia nerviosa. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:669-673.
7. Palla B, Litt IF. Medical complications of eating disorders in adolescents. *Pediatrics* 1988;81:613-623.
8. Herzog W, Deter HC, Fiehn W, Petzold E. Medical findings and predictors of long-term physical outcome in anorexia nervosa: a prospective, 12-year follow-up study. *Psychol Med* 1997;27:269-279.
9. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, Todd GJ, et al. QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J* 1994;72:69-73.
10. Mont L, Castro J, Herreros B, Paré JC, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003.



## Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Alma Ivette Olmedo Alcántara, Carlos Cobo Abreu, Beatriz Josefina Espinoza Vázquez, Raúl Carrillo Esper, María Guadalupe Fabián San Miguel

### RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome secundario a la destrucción de células músculo-esqueléticas. Su principal complicación es la insuficiencia renal aguda. De la causa de la rabdomiólisis destacan la secundaria a medicamentos, sobre todo estatinas. Se comunica el caso de un paciente con rabdomiólisis secundaria a estatinas.

**Palabras clave:** estatinas, rabdomiólisis

### ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a syndrome secondary to the destruction of cells of the skeletal muscle. The main complication of this clinical situation consists in the development of acute renal insufficiency. Drugs, mainly the statins can be considered as one of the main etiologies of this disease. We present the case of a patient who developed rhabdomyolysis secondary to the administration of statins.

**Key words:** Statins, Rhabdomyolysis

La rabdomiólisis es un síndrome secundario a la destrucción del músculo esquelético. De su causa destaca la lesión por aplastamiento, isquemia aguda de músculos, crisis convulsivas, ejercicio extenuante, psoriasis, hipertermia maligna, infecciones, disfunción metabólica y medicamentos de los que destacan las estatinas y fibratos.<sup>1,2</sup> Estos cuadros clínicos alteran la integridad del sarcolema y liberan contenido intracelular en el plasma, lo que favorece la aparición de complicaciones como: mioglobinuria, insuficiencia renal aguda, hipercalemia, paro cardíaco y coagulación intravascular diseminada, entre otras.<sup>3</sup>

La mioglobinuria induce daño funcional renal. La nefrotoxicidad de la mioglobina ocurre por tres mecanismos básicos: vasoconstricción renal, formación de cilindros endoluminales y citotoxicidad directa por proteína heme.<sup>8</sup> Se ha planteado que la mioglobina y la hemoglobina estimulan el estrés oxidativo intrarrenal, que daña a las células del epitelio tubular e induce la formación de cilindros en el interior de los túbulos, además de ser potentes inhibidoras de la bioactividad del óxido nítrico y pueden desencadenar vasoconstricción e isquemia intrarrenal.<sup>1,4</sup>

Las estatinas, inhibidores de la biosíntesis de colesterol, son el tratamiento de elección para la hipercolesterolemia. Los fibratos, agonistas de receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR) se indican para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.<sup>2</sup> Aunque suelen tolerarse bien, las complicaciones más importantes asociadas con el consumo de estos medicamentos son las miopatías, desde mialgias y calambres musculares hasta rabdomiólisis, que tiene como resultado la destrucción del músculo esquelético y, a su vez, mioglobinuria que provoca insuficiencia renal.<sup>2</sup>

El objetivo de este trabajo es: comunicar el caso de un enfermo con rabdomiólisis, mioglobinuria e insuficien-

Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Fundación Clínica Médica Sur. Calle Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México 14050, DF.

Recibido: 27 de mayo 2011. Aceptado: septiembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Olmedo-Alcántara AI, Cobo-Abreu C, Espinoza-Vázquez BJ, Carrillo-Esper R, Fabián-San Miguel MG. Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(6):621-623.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

cia renal aguda secundaria al efecto tóxico de estatinas con la finalidad de alertar al clínico acerca de esta grave complicación.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 66 años de edad con antecedentes de: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia e infarto agudo de miocardio y politraumatismo una semana antes de acudir al hospital. Recibía tratamiento con bezafibrato a la dosis de 800 mg al día y atorvastatina 20 mg al día. Ingresó debido a un cuadro caracterizado por mialgias, malestar general, edema en las extremidades inferiores, dificultad para el movimiento y aumento del volumen abdominal. A la exploración física fue relevante la pérdida generalizada de la fuerza muscular, con predominio en las extremidades inferiores, dolor a la palpación de masas musculares, preservación de los reflejos osteotendinosos y oliguria. Los exámenes de laboratorio mostraron: BUN 73.6, creatinina: 5.42, TGP: 156, TGO: 251, FA: 42, GGT: 16, DHL: 506.

Con base en los resultados previos se determinó el diagnóstico de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Se trató con hidratación, antihipertensivos, tromboprolifaxis y hemodiálisis. Con el tratamiento instituido el enfermo tuvo mejoría: se incrementaron los volúmenes urinarios y disminuyeron las aminotransferasas, azoados, CPK, mioglobina y DHL. (Cuadro 1)

## DISCUSIÓN

La rabdomiólisis es un síndrome que aparece luego de la destrucción de la célula del músculo esquelético que resulta en la liberación potencialmente tóxica de sus componentes intracelulares a la circulación sistémica.<sup>5</sup>

La principal complicación del cuadro es la insuficiencia renal aguda, que las series la reportan entre 16.5 y 55% y que clínicamente se manifiesta con descenso del filtrado glomerular, que puede progresar hasta oliguria o anuria de varios días de evolución que requiere medios de depuración extrarrenal.<sup>5</sup>

Hay múltiples causas de rabdomiólisis, una de las más frecuentes es el consumo de medicamentos, entre los que destacan las estatinas y los fibratos.<sup>6</sup> (Cuadro 2) Los estudios más recientes refieren una frecuencia de 1% en pacientes tratados con estatinas y fibratos que simultáneamente manifiestan estas complicaciones.<sup>5</sup>

Las estatinas, piedra angular del tratamiento de la hipercolesterolemia, son inhibidores selectivos y competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol, por ser responsable de la conversión de HMGCoA mevalonato, precursor del colesterol. La inhibición de la enzima aumenta el número de receptores hepáticos para LDL, incrementándose la captación y catabolismo.<sup>7</sup>

En la actualidad existen seis inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina, pravastatina,

**Cuadro 1.** Evolución de los marcadores séricos durante la estancia en la unidad de terapia intensiva

Parámetros	Ingreso	Inicio hemodiálisis				
		24/04/09	27/04/09	28/04/09	30/04/09	09/05/09
Ácido úrico	73.6	5.9	5.6	4.9	8.0	-
Nitrógeno úrico	-	70.9	72.2	51.8	58.2	26.5
Creatinina	5.42	5.42	6.75	4.43	2.79	1.97
CPK MB	-	83.2	18.3	7.5	2.4	-
CPK	-	4160	674	252	30	-
MB	-	4293	1500.2	483	156.7	-
DHL	506	547	478	412	279	221
AST (TGO)	251	242	103	61	39	40
ALT (TGP)	156	162	100	82	46	34
GGT	16	17	19	25	23	100
F alcalina	42	35	34	49	45	85

**Cuadro 2.** Medicamentos asociados con rabdomiólisis

- Ácido aminocaproico
- Atorvastatina
- Cerivastatina
- Cromo
- Cocaína
- Dextroamfetamina
- Didanosina
- Dietilpropión
- Entacapona
- Fenilpropanolamina
- Fenofibrato
- Fluvastatina
- Halotano
- Lovastatina
- Nevirapina
- Niacina
- Olanzapina
- Pramipexol
- Pravastatina
- Simvastatina

fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina. Los tres primeros son de origen natural, producidos por el hongo *Aspergillus terreus* y los restantes de origen sintético.<sup>7</sup>

De los efectos secundarios de las estatinas destacan: malestar estomacal, fatiga, dolores articulares y rabdomiólisis, que no suele sospecharse debido al amplio margen de seguridad que tiene este medicamento.<sup>2</sup> De acuerdo con la FDA, la frecuencia de miopatía y de rabdomiólisis es de 0.3-2.2 casos y de 0.3-13.5 casos por millón de prescripciones de estatinas, respectivamente.<sup>8</sup>

Entre la subcategoría de efectos adversos musculares, las mialgias fueron más frecuentes con atorvastatina que con simvastatina (razón de momios ajustada a la dosis 2.4, IC 2.1-2.7,  $p < 0.001$ ), mientras que la rabdomiólisis

fue menos común con atorvastatina (razón de momios ajustada a 0.4, IC 0.3-0.5,  $p < 0.001$ ); las tasas ajustadas a la dosis de incrementos aislados de CPK fueron similares para las dos estatinas.<sup>9</sup>

Este reporte de caso tiene como objetivo tratar de sensibilizar a los médicos acerca de los efectos adversos de las estatinas, con el propósito de que los tengan en mente y hagan un seguimiento adecuado de los enfermos. También destaca la importancia de la historia clínica exhaustiva y detallada, insistiendo en los medicamentos que consume, sus interacciones farmacológicas y la detección de eventos adversos, lo que es fundamental en los programas de farmacovigilancia.

**REFERENCIAS**

1. Harrison T, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Harrison Principios de medicina interna. 17a ed. México: McGraw-Hill, 2009;1755,1758, 2006-2011.
2. Pierno S, Didonna MP, Cippone V, De Luca A, et al. Effects of chronic treatment with statins and fenofibrate on rat skeletal muscle: a biochemical, histological and electrophysiological study. *Br J Pharmacol* 2006;149:909-919.
3. Harriston S. A Review of Rhabdomyolysis. *DCCN* 2004;23:155-162.
4. Morrelli O, Estraviz O, Gutierrez L, Bridoux P, et al. Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis secundaria a hipolipemiantes. *P Med Arg* 2002;89(1):17-24.
5. Curiel E, Martín G, Rivera L. Rabdomiolisis causada por hipolipemiantes. *Medicrit* 2005;2(5):79-81.
6. Gangopadhyay K, Ryder R. Nontraumatic rhabdomyolysis: an unusual complication of diabetic hyperosmolar nonketotic (HONK) state. *J R Soc Med* 2006;99:200.
7. Marhuenda E. Estatinas en el tratamiento de dislipidemias. *Ars Pharmaceutica* 2002;43:83-85.
8. Chatzizisis YS. Revisión sobre la miopatía inducida por estatinas. *SIICsalud* 2010;1:1.
9. Abourjaily HM. Reacciones adversas asociadas con uso de atorvastatina y simvastatina. *SIICsalud* 2004;1:1.

Prevención del  
**conflicto  
médico-legal**

en ginecología y obstetricia

Dr. Francisco Javier Robles Elías



El médico ginecoobstetra y abogado Francisco Javier Robles Elías es el autor de este libro. Una obra dirigida a todos los médicos clínicos. Hoy en día, desafortunadamente, todos los que atendemos pacientes estamos en riesgo de ser demandados judicialmente, justificada o injustificadamente. Lo mejor, como siempre, es estar preparados y evitar todo aquello que nos acerque más a la posibilidad de un litigio.

El expediente clínico es un elemento decisivo en cualquier demanda. La información de éste ha dejado de ser útil solo al médico que lo va conformando, ahora es un "antecedente" que puede solicitar un juez y, dependiendo de la información contenida, de lo que ahí se asienta, el juzgador puede formular su juicio a favor o en contra del paciente que demanda.

Se trata de un libro de aprendizaje y consulta para saber qué debe hacerse y que debe evitarse. Al igual que en Medicina, siempre es mejor prevenir, que lamentar. Es un volumen de fácil lectura y búsqueda de problemas y situaciones concretas, ampliamente documentado y sustentado en la jurisprudencia mexicana.

**Costo: \$400.00**

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: [libros@nietoeditores.com.mx](mailto:libros@nietoeditores.com.mx).

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarse con tarjeta de crédito:



Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez  
BBVA Bancomer **154573935**  
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez  
BBVA Bancomer **012180001545739358**  
Santander **014180605230344999**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

REDUSTAT® Orlistat Cápsulas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada cápsula de REDUSTAT® contiene: Orlistat 60 y 120 mg Vehículo cbp 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/m<sup>2</sup>, 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 monitorizarse 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 e inferior, influenza, cefalea por irregularidades menstruales, ansiedad, fatiga, infección de vías urinarias. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: REDUSTAT® no interactúa con: alcohol, digoxina, rifedipino, anticonceptivos orales, fenitoina, 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 VIA 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 ó 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. SOBREDOSIFICACIÓN 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. Ética farmacéutica desde 1938 A. López Mateos 68. Cuajimalpa 05000 México, D.F. \* Marca Registrada Reg. 311M2005 SSA IV Clave IPP: BEAR-08330041SF0107/RM 2009. No. de ingreso: 103300203A6023

Bibliografía: 1.- Camacho Trujillo Rebeca et. al, Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México. Med Int Mex 2010;26(5):437-448. 2.- Camacho Trujillo Rebeca et. al, Prevención de efectos secundarios gastrointestinales de orlistat con la prescripción concomitante de Psyllium mucilloide (plantago) en población mexicana. Data On File LIO-14-08 (v-2).

# Redustat®

## ORLISTAT

60 mg.

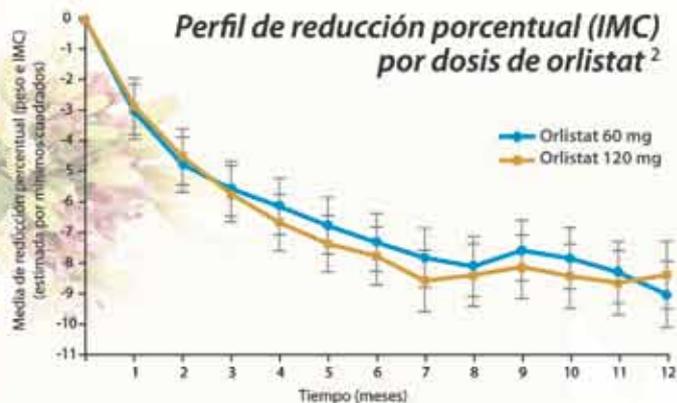
El tratamiento para el sobrepeso que brinda...

más beneficios  
con menos miligramos.

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

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

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



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



**LIOMONT®**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938



EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE



**Dr. Manuel Ramiro Hernández**  
**Comentario del Editor**

**E**l artículo que se incluye en este número “Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas médicas mexicanas” del Dr. Guillermo Murillo-Godínez, aparece un poco a pesar de la opinión de algunos de nuestros revisores, quienes comentaron que las críticas emitidas en el mismo tenían poco de creativo. Sin embargo, como contiene comentarios y críticas precisas sobre *Medicina Interna de México* decidí incluirlo y a continuación hacer algunos comentarios particulares.

Primero que nada habrá que decir que la revisión de los manuscritos y su corrección debe hacerse siempre con mucho cuidado y mucho respeto, porque de ninguna manera esta revisión tiene o debe tener funciones de censura.

En el escrito de Murillo-Godínez se meten en el mismo saco errores de imprenta como confundir o equivocarse entre cirugía intracelular con cirugía intraocular, seguramente como un error de imprenta. Con cuestiones semánticas intrascendentes, porque no conducen a confusiones conceptuales, como llamar hemograma o biometría hemática a la prueba que mide las concentraciones y características de leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos, llamando barbarismo a la palabra biometría, siendo ésta aceptada por la Academia de la Lengua en su diccionario y sobre todo aceptada por su amplísimo uso en la práctica cotidiana; el grupo de los Laboratorios Clínicos de Puebla aceptó los comentarios que en su momento hicimos al respecto. Quizá también resulte ocioso tratar de cambiar el término tan ampliamente aceptado de anemia por el de oligoemia, la cita que refiere Murillo-Godínez es de 1935.

En otro de los espacios del escrito el autor se refiere a la afirmación que el autor de un editorial hace acerca de la mejor prueba para medir la filtración glomerular, desde

luego se puede estar o no de acuerdo, pero es un comentario de un experto que no amerita ni acepta censura, aunque puede aceptar la discusión y para eso la revista en que se publicó tiene la sección de cartas al editor, por cierto tan utilizada por Murillo-Godínez.

La crítica acerca de los mecanismos relacionados entre AINEs y diabetes mellitus e hipertensión arterial no me parece que tenga sustento y mucho menos que amerite la participación de un grupo de censura por arriba del grupo de revisores expertos de las revistas donde aparecen los artículos a los que se refiere el autor.

Los libros son otro asunto, dado que son responsabilidad exclusiva del autor y quizá de la editorial, aunque ahora las editoriales acostumbran poner en la página legal o cuando mucho en la siguiente, una leyenda en la que se excluyen de la responsabilidad de lo publicado, la cual recae exclusivamente en los autores. Me parece que debe ser así, el éxito o el fracaso de un libro finalmente estriba en los contenidos que el libro expone. La participación de un grupo de censura y especialmente si éste es mercenario resultaría nefasto para la difusión del conocimiento. La participación de compañías privadas en la elaboración y difusión de las revistas científicas se ha extendido, habrá que esperar los resultados a los que conduce, además de la muy considerable elevación de los costos de producción que ya se han reflejado en los organismos patrocinadores de las revistas.

Las publicaciones médicas deben estar expuestas a la crítica y aceptarla y modificar o no su estilo, sus contenidos, haciendo las aclaraciones necesarias, después de un análisis concienzudo. El cuerpo de revisores constituye el más alto valor de una publicación periódica, el Comité Editorial es el organismo que evalúa el día a día de la revista y el Consejo Editorial el que marca el rumbo de la misma. Si a estos le vamos a colocar un organismo de vigilancia supremo, a este deberíamos colocarle otro por encima y así sucesivamente hasta llegar a un inquisidor que seguramente se equivocaría en todo. Sin negar que pueden existir errores que deben ser corregidos con la ayuda y crítica de los lectores que (me equivoqué arriba) constituyen el valor máspreciado de una revista.

## Carta al Editor

Con relación al reciente reporte de un caso de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en México (1):

En el resumen del artículo en cuestión dice: "...La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un padecimiento poco conocido en nuestro país..." y, en las conclusiones del mismo dice: "...Se desconoce la incidencia en nuestro país, por el desconocimiento de esta enfermedad...". Por lo anterior y dado también que en el título del artículo se habla de *revisión de la bibliografía*, quizá hubiera sido prudente por lo menos citar las referencias de los al parecer 21 casos (contando el caso más reciente, objeto del reporte mencionado) de la enfermedad que se han publicado en México (2,3,4,5,6,7,8)

- (1) 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
- (2) Xibillé D, Serrano F. Lupus eritematoso sistémico (LES) y linfadenitis de Kikuchi: Reporte de un caso. *Rev Mex Reumat* 2004;19(1):73-74
- (3) Xibillé FD, Serrano MFJ, Mondragón FV. Posible enfermedad de Kikuchi-Fujimoto asociada a lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso. *Rev Mex Reumat* 2004;19(4):297-300
- (4) Camacho-Badilla K, Cañas-Coto A, Soriano-Fallas A, Carranza-Portocarrero A, Ávila-Agüero ML. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2005;141(1):53-56
- (5) Pallares-Trujillo VC, Hernández-Delgado L, Estrada-Moscoco I, Flores-Nava G, Lavallo-Villalobos A. Linfadenitis histiocítica necrosante (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005 mar.-abr.;62(2):136-140
- (6) Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, Baquera-Heredia J, Padilla-Rodríguez A, Ortiz-Hidalgo C. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clin (Mex)* 2006 sept.-oct.;58(5):441-449
- (7) Morales CM, Núñez ZG, Pérez BN, Ladrón de Guevara MM. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *An ORL Mex* 2008;53(1):35-40
- (8) Quintana QM, Flores RO, Ruiz SS. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso. *Med Int Mex* 2011;27(1):93-96

Atentamente  
**Guillermo Murillo-Godínez**  
 tlmx2167747@prodigy.net.mx

## Respuesta a la carta al editor Hiram Jaramillo Ramírez

Respuesta a la carta al editor enviada por el Dr. Guillermo Murillo Godínez en relación con nuestro trabajo "Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto reporte de un caso y revisión de la bibliografía".

Se hacen observaciones por usted y envía una serie de referencias bibliográficas, justificando que la enfermedad en cuestión es conocida. Sin embargo, en todas las referencias enviadas, los autores mencionan que es una enfermedad rara, poco común o poco frecuente siendo estos algunos de los adjetivos utilizados por los autores, para la descripción de la incidencia.

La serie con más casos reportados es la realizada por Macrina Gutiérrez-Castro y colaboradores, quienes al inicio del resumen mencionan que: "la enfermedad de Kikuchi Fujimoto es una entidad poco frecuente".<sup>1</sup>

En su carta nos indica que no incluimos en la revisión una serie de trabajos mexicanos que usted enlista. Sin embargo, en dicha lista que adjunta, uno de ellos es un caso de Costa Rica; además que es un paciente en edad pediátrica,<sup>2</sup> siendo nuestro objetivo revisar la patología en pacientes adultos que son los que a la medicina interna nos ocupa. También el trabajo en cartel (114) realizado por Suárez y col, también corresponde a un paciente pediátrico<sup>3</sup> y el trabajo de Pallares-Trujillo misma situación.<sup>4</sup>

El trabajo de Quintana y col, publicado en esta misma revista en el número 1 de 2011,<sup>5</sup> fue publicado después de haber sido recibido nuestro trabajo,<sup>6</sup> como se hace saber en la fecha de recepción, establecida en la parte inferior izquierda de nuestra publicación (11 de enero de 2011), motivo por el que no pudimos haber conocido de este trabajo hasta después de enviado el nuestro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, Baquera-Heredia J, Padilla-Rodríguez A, Ortiz-Hidalgo C. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clin (Mex)* 2006 sept-oct;58(5):441-449.
2. Camacho-Badilla K, Cañas-Coto A, Soriano-Fallas A, Carranza-Portocarrero A, Ávila-Agüero ML. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2005;141(1):53-56.

3. Suárez L, Maldonado R, Perezpena-Diazconti M, Faugier F. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso. *Reumatol Clín* 2010;6 Supl.1, 77.
4. Pallares-Trujillo VC, Hernández-Delgado L, Estrada-Moscoso I, Flores-Nava G, Lavalle-Villalobos A. Linfadenitis histiocítica necrosante (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005 mar-abr;62(2):136-140.
5. Quintana QM, Flores RO, Ruiz SS. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso. *Med Int Mex* 2011 enero-febrero;27(1):93-96.
6. Jaramillo-Ramírez H, Morales MA, Marín ME. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011 julio-agosto;27(4):403-405.



Manuel Ramiro Hernández

### Cuando la muerte se aproxima

**Arnoldo Kraus**

Editorial: Almadía

País: México

Año de publicación: 2011

**P**or primera vez recibí como obsequio un libro para que lo comentara en esta sección, lo comento no porque me lo hayan regalado sino porque es un libro extraordinario del que los médicos que atendemos enfermos debemos estar enterados. Es sabido que Arnoldo Kraus es un médico extraordinariamente preocupado por la ética médica y la bioética, tiene varios libros escritos al respecto y publica regularmente una columna en el periódico *La Jornada*, dedicada a estos temas. Es miembro del Colegio de Bioética, organismo particular no sólo porque realiza un trabajo muy destacado e importante sino por el número reducido de sus miembros. *Cuando la muerte se aproxima* es un libro muy importante, desde luego es muy provocador, porque a las gentes que no están de acuerdo con sus posiciones les debe despertar sentimientos muy encendidos. Lo primero que llama la atención es que el prólogo lo escribe Guillermo Fadanelli, un escritor muy controvertido y exitoso, cuando uno lo ha leído queda claro porqué se lo encargaron a él, preocupado por los enfermos, por la muerte y compañero de Editorial de Kraus.

El libro inicia, y lo hace durante la mayor parte, tratando sobre el suicidio, lo exalta como un derecho del ser humano y lo defiende como una decisión tomada desde la autonomía de quien lo ejecuta y lo lleva a cabo. Cuestiona, incluso, a quien “trata” a los suicidas y consigue que no fallezcan, porque puede que hagan fracasar la intención de

un individuo. Entrecomillo tratar porque Kraus afirma que los médicos puede que no tengamos ni la capacidad ni el derecho de “tratar” suicidas. Relata y describe, de manera extraordinaria, porque es un escritor con gran capacidad y oficio, el suicidio de varias personalidades, como el caso de Zandor Marai, que sucede a muy avanzada edad y cuando está totalmente solo. Yo hubiera hecho en esta situación la comparación con Stephan Zweig, por cierto entre Marai y Zweig existe una gran similitud estilística, finalmente vivieron la misma época y tienen varios orígenes en común y finalmente ambos se suicidan, Zweig se suicida a una edad sólo madura, cuando está a punto de iniciar una nueva vida alejado de problemas políticos y raciales que le habían agobiado hasta unos meses antes; de haber sobrevivido nos hubiera regalado varias novelas más y una que otra de las brillantes biografías como las que escribió.

Desde luego que hay que considerar que el suicidio es un derecho del ser humano, pero hay que considerar las condiciones a partir de las cuales se toma la decisión. Inteligentemente, Kraus no comenta el suicidio infantil y juvenil, por cierto a estas edades es cuando el suicidio es mucho más frecuente y en nuestro país en las últimas fechas se ha incrementado alarmantemente, hasta 300%, lo que, aunque antes estuviera subregistrado, nos lleva a cifras muy altas.<sup>1-3</sup> Me parece muy difícil aceptar que un menor de 25 años tome la decisión de suicidarse desde la más absoluta tranquilidad, y es posible que los individuos de estas edades puedan superar estas crisis y llegar a tener una buena calidad de vida. Más difícil aún es pensar que un menor de 15 años pueda tomar esta trascendente decisión. Kraus trata el suicidio a edades avanzadas y en situaciones particulares para llegar a la eutanasia activa como una situación no solamente justificada sino necesaria éticamente, es una posición mucho más aceptable y menos discutible.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Se refiere a Jack Kevorian ensalzando su activismo sobre el suicidio asistido y a la necesidad de que los médicos estemos activamente en desacuerdo con la pena de muerte. Comenta, también, sobre las injusticias en el acceso a los órganos para trasplante, y sobre la importancia y la necesidad de que los médicos establezcamos una relación cercana con los pacientes para colaborar en el tratamiento y ser coadyuvantes en sus sufrimientos. Todas ellas posiciones en las que se puede o no estar de acuerdo, pero sobre las que es cierto que es necesario meditar y dialogar; necesidad especialmente determinante en los médicos que atendemos enfermos.

Por último, me voy a referir a su opinión sobre la legalización de las drogas, él se refiere a ello a la mitad del libro. Expresa la necesidad de abrir la posibilidad de acceder de manera irrestricta a las drogas por dos situaciones: una ética, cada quién es libre de elegir qué hacer y cómo hacerlo. La segunda: social, con ello se acabaría con la violencia que condiciona el enriquecimiento ilícito de los narcotraficantes, comenta que la necesidad de la prevención es prioritaria. Dos comentarios míos, a los 12 años (edad a la que suelen empezar las adicciones) el

ser humano ¿será libre para decidir aspirar, por ejemplo, cocaína?, droga que causa porcentajes de adicción muy altos y, dos: ¿será que los malos de la película, los narcotraficantes, al ver que desaparece el mercado de las drogas se vuelven buenos y se dedican a trabajar? o toman otras vías ilícitas para enriquecerse (secuestro, robo, asesinato, tráfico de seres humanos, etc.).

*Cuando la muerte se aproxima* es un libro extraordinario, con Kraus se pueden compartir algunos puntos de vista o ninguno (es difícil compartir todos), pero el libro hay que leerlo.

---

#### REFERENCIAS

1. Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina-Mora ME. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud Publica Mex* 2010;52(4):292-304.
2. Borges G, Rosovsky H, Gómez C, Gutiérrez R. Epidemiología del suicidio en México de 1979 a 1994. *Salud Publica Mex* 1996;38:197-2006.
3. Luckie-Duque LA. Suicidio. En: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe J, Frati A. (ed). *El Internista. Medicina Interna para Internistas* 4ª ed. En prensa. México: Nieto Editores, 2012.



## Índice acumulativo de materias del volumen 27, 2011

- Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria, 58
- Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso, 185
- Anorexia nerviosa, enfermedad con repercusiones cardíacas. Reporte de un caso, 616
- Ascitis quillosa secundaria a pericarditis constrictiva crónica idiopática. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, 393
- Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad, 517
- Asociación de Marfan-Poland. Reporte de un caso, 399
- Calidad de vida en pacientes con trasplante renal del Hospital Ángeles del Pedregal, 446
- Calidad de vida en pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal con trasplante hepático, 113
- Cáncer por medicamentos: tres casos recientes, 179
- Comentarios sobre ciertas afirmaciones en algunos libros y revistas médicas mexicanas, 596
- Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida sobre el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos, 546
- Comparación de tres métodos para la estimación del riesgo cardiovascular en una población de pacientes con la infección por el VIH, 439
- Comportamiento clínico de la colitis ulcerosa crónica inespecífica en pacientes del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, y comparación con la bibliografía americana, 224
- Comunicación interauricular tipo "ostium secundum" con tratamiento percutáneo mediante "amplatzer", 485
- Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos, 17
- Dengue fatal: reporte de cuatro casos en Nayarit, México, 385
- Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía, 586
- Desafíos de la educación médica para el médico especialista de frente a la educación médica moderna, 182
- Detección temprana de infección por VHC en sujetos donadores de sangre rechazados por algún factor de riesgo que acuden al banco de sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, 238
- Díalisis peritoneal y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica, 107
- Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes, 539
- Disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson: una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas, 29
- Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual, 231
- Efluvio de telógeno, 294
- En pro de una narrativa médica y de la lectura de narraciones médicas, 411
- Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, 198
- Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía, 403
- Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso, 93
- Enfermedad de Lyme. Reporte de caso, 86
- Estrategia estatal de combate al dengue en Colima, 131
- Estudio metabólico de los familiares de los pacientes con diabetes tipo 2, 5
- Exactitud de las mediciones de adiposidad para identificar síndrome metabólico y sus componentes, 244
- Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1 N1, 421

- Factores que influyen hacia una menor demanda de los médicos por la especialidad de Medicina Interna, 79
- Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna, 573
- Fiebre de origen obscuro (FOO) secundaria a infección por *Coxiella burnetti*, 492
- Fragilidad y enfermedades crónicas en los adultos mayores, 455
- Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética, 217
- Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis, 552
- Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria, 356
- Hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregante plaquetario, 314
- Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística, 193
- Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía, 406
- Hipernatremia intrahospitalaria: ¿indicador de calidad en la atención médica?, 349
- Hipertensión metabólica: una realidad en México, 378
- Incidentes críticos y error en la atención médica. ¿Es el médico o el sistema?, 284
- Infiltración amigdalina y rectal como manifestación inicial en LMA M5, 496
- ¿Influenza, gripe, catarro o resfriado?, 75
- Inhibidores directos de trombina, 38
- Intervención coronaria percutánea vs revascularización miocárdica en enfermedad trivascular o enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda, 120
- La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica, 370
- La obesidad como factor de riesgo de la hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa, 11
- La pH-metría y la manometría esofágica como estudios útiles en Medicina Interna, 253
- Leptina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y resistencia a la insulina en insuficiencia cardíaca, 127
- Linfoma de Hodgkin postrasplante de médula ósea. Reporte de un caso, 97
- Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2, 141
- Manifestaciones neurológicas y crisis epilépticas secundarias a neurofibromatosis. Reporte de un caso, 479
- Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la literatura, 299
- Mielinólisis extrapontina e hipoglucemia. Reporte de caso, 91
- Mujer y Medicina: La historia de Matilde Petra Montoya Lafragua, 467
- Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, 160
- Neurocisticercosis, diagnóstico y evolución por imagen. Presentación de un caso, 603
- Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía, 609
- Polimiositis y serositis. Reporte de un caso, 190
- 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, 327
- Prevalencia de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados a la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México, 527
- Prevalencia de síndromes geriátricos en una residencia de mujeres de edad avanzada, 23
- Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium muciloide* (Plantago) en población mexicana, 333
- Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, 621
- Recordando a la gripe “española”, 463
- Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular, 270
- Riesgo protrombótico, 281

- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de Guillain Barré: reporte de un caso, 390
- Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso, 310
- Tecnología de la información en la capacitación médica continua en Medicina Interna, 470
- Tendencias en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Visión del especialista, 535
- Traqueopatía osteoplástica, 83
- Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumáticas y su relación con la tuberculosis, 52
- Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 168
- Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral, 343
- Valores de función endotelial en niños mexicanos, 429



## Índice de autores del volumen 27, 2011

- Abreu Ramos Oscar Antonio 253  
Acosta Valle Héctor 327  
Aguayo López Miguel Ángel 131  
Aguilar Medina Salomón 193  
Aguilar Zepeda Vianey 343  
Alcántar Luna Ernesto 356  
Aldrete Velasco Jorge 141, 270, 356, 552  
Alemán Ortiz Gonzalo 492  
Alexanderson Rosas Elvira Graciela 141  
Almeida Navarro José Samuel 492  
Alonso Juan 231  
Álvarez Lucas Carlos Humberto 131  
Alvarez Vera Jose Luis 17  
Andrade Rodríguez Rodrigo 91  
Anguiano Moreno Mario 131  
Arechavaleta Granell María del Rosario 141  
Arias Amoral Jaime 467  
Arias Delgadillo Cristhian Ronaldt 38  
Ariza Andraca Raúl 492, 552  
Avendaño Reyes José Manuel, 327
- Balderas Juárez Joana 390  
Barragán Garfias José Alberto 52  
Barranco Garduño Lina Marcela 370, 421  
Bello E Alfonso 552  
Bernardo Romero Miguel 327  
Blas Macedo Jorge 349  
Blas Soto Viridiana 349  
Bolaños Caldelas Espiridión 439  
Botello Gamiño Gabriela 429  
Bourolón Cuéllar René Alfredo 496, 603  
Bourolón de los Ríos Christianne, 603  
Bürgesser María Virginia 97
- Cajigas Melgoza Juan Carlos 552  
Calafat Patricia 97  
Calleja Castillo Juan 217
- Calva Mercado Juan José 492  
Camacho Trujillo Rebeca 333  
Campos Pérez Yolanda 429  
Camps Diego 97  
Canche Arenas Ana 113, 446  
Candelaria Hernández Myrna Gloria 496  
Cantú Ruiz Ana Teresa 552  
Carranza Madrigal Jaime 198, 378, 429, 539  
Carrasco Portugal Miriam del Carmen 370  
Carrillo Córdova Jorge Raúl 284, 294  
Carrillo Córdova Luis Daniel 284, 294  
Carrillo Esper Raúl 38, 193, 284, 294, 356, 390, 485, 621  
Carrillo Mezo Roger 603  
Carrillo Ocampo Jessica Lizett 492  
Castañeda Sánchez Oscar 343  
Castro Martínez Elvira 390  
Castro Martínez María Elena 406  
Castro Sansores Carlos 439  
Casuso Elena 231  
Ceja Barrera Lucrecia, 535  
Cervantes Arriaga Amin 29, 217  
Clavellina Miller Guadalupe Marcela 492  
Cobo Abreu Carlos 612  
Coral Vázquez Ramón 168  
Córdova Pluma Víctor Huggo 58, 160, 253, 492  
Cote Estrada Lilia 356  
Cruz Toledo Blanca Elsi 609  
Cuadros Moreno Juan 527  
Cuevas Bucio Javier Fernando 11, 86
- D'Hyver de las Deses Carlos 23  
Dabbah Herlinda 411  
De la Cruz Guillén Alex Arturo 224, 238, 503  
De Lago Acosta Alberto 333  
Del Río Prado Antonio Felipe 310  
Diliz Pérez Héctor 113  
Diller Ana 97

- Escalante Pulido Miguel 270  
Esparza Aguilar Edgar Alain 253  
Espinosa Morales Rolando 552  
Espinoza Soriano Eduardo 11  
Espinoza Vázquez Beatriz Josefina 621  
Esquivel Molina Carlos Gerardo 120  
Estañol Bruno 320
- Fabián San Miguel María Guadalupe 5, 621  
Fernández Plata María del Rosario 5  
Ferreira Corona Lorena 244  
Figueroa Saucedo Sergio 343  
Flores Murrieta Francisco Javier 370, 421  
Flores Rivera Óscar 93  
Flores Ydraac Erick 120  
Flores Leal Nallely Haydee 546  
Fuentes Venegas Abel 390
- Galindo Campos Miguel 113  
Gallardo Cabrera Víctor Efrén 406  
García Alcalá H Héctor 270  
García Caballero Iván Lenin 120  
García Cruz Edgar 86, 185  
García Cruz Nayeli A 86  
García Frade Ruiz Luis Fernando 314  
García García Eduardo 141  
García Gómez Jaime 429  
García Hernández Pedro Alberto 141  
García Méndez Sergio 238, 503  
García Regata Oscar 231  
García Rosado Julio 107, 185  
García Sancho María Cecilia 5  
García Silvia 168  
García Vélez René 83  
García Zenón Tania 299  
Garzón García Aurora 393  
Gloss Abdalá Guillermo 616  
Gómez de Ossio María Dolores 535  
Gómez García Luis Ernesto 190  
González de la Parra Mario 333  
González Gálvez Guillermo 141  
González López Julia Aurora 310  
González Macías Jesús 231  
González Ortiz Manuel 127  
Guerra Verónica 399  
Guerrero Díaz Francisco Israel 310
- Guerrero Flores Alejandro 439  
Guerrero González Jesús 86, 185  
Gutiérrez Meza Roberto 91
- Hernández Coria Mayra Ivonne, 535  
Hernández José Luis 231  
Hernández Rodríguez Sonia 198  
Hernández Santos Juan Carlos 393  
Hernández Salazar Eduardo 127  
Herrera Ascencio Enrique 492  
Herrera Cornejo Martín Alberto 356  
Huerta Ramírez Saúl 546  
Hurtado Monroy Rafael 58, 492
- Jaimovich David 356  
Jaramillo Ramírez Hiram 327, 403  
Jasso Olivares Julio César, 527  
Jiménez Fuentesvilla Daniel 479  
Jiménez Santiago Miguel Ángel 399  
Juárez Navarrete Laura 609  
Juárez Ocaña Ricardo 103
- Kam Ramos Angélica María 127
- Lara Esqueda Agustín 131  
León Molina Héctor 370, 421  
Liceaga Craviotto María Gabriela 406  
Lifshitz Alberto 506  
Lijtszain SC 616  
Llamas Moreno Juan Francisco 127  
López Aguilar Georgina 107  
López Berenice 168  
López Correa Jaime 429  
López Correa Sonia María 378  
López García Luis 356  
López Gómez Jesús Gerardo 224  
López Hernández Manuel Antonio 17  
López Hernández Marco A 586  
López Martínez Briceida 502  
López Ramírez Trixie 429  
López Mata Edgardo 120  
López Ruiz Norma 539  
Lozada Tequeanes Ana Lilia 5  
Lucino Castillo Juan 168  
Lucio Chávez Landeros 120  
Luna Lerma Diego Armando 356

- Marín Fragoso María Elena 327  
Marín Maria Elena 403  
Márquez Saucedo Miguel 107  
Martín del Campo Hurtado Jan Pablo 573  
Martínez Gallardo Lorenza 23  
Martínez Abundis Esperanza  
Martínez Álvarez Iván 198  
Martínez Camacho Heriberto Augusto 91  
Martínez Martínez Antonio 406  
Meaney Eduardo 270  
Méndez Medina Carlos 552  
Mendieta Zerón Hugo 517  
Mendoza Noguez Adriana 86, 185  
Mendoza Zubieta Victoria 141  
Meza Erika 168  
Mirassou Ortega Manuel 552  
Molina Corona Antonio 406  
Montes Dimas Guillermo 517  
Mora Arias María Teresa 603  
Morales Miguel Ángel 403  
Muñoz Arneiro Miguel Ángel 399  
Murillo Godínez Guillermo 75, 179, 463, 502, 596
- Nan Daniel 231  
Navarro Hernández Quetzalli 190  
Neri Salvador Juan Carlos 370, 421
- Olazábal Esquerra Alejandro 127  
Olmedo Alcántara Alma Ivette 621  
Olvera Sumano Verónica 399  
Ontiveros Godínez Tomás 127  
Ornelas Arroyo Yaret Sofía 193  
Ortiz Hernández Luis 244
- Palafox Castelán Gerardo 573  
Palafox Damián 83  
Palafox José 83  
Palencia Díaz Rodolfo 470  
Palencia Vizcarra Rodolfo 79, 510  
Parada Tapia Miguel Gerardo 333  
Parra Laca Begoña 616  
Parra Ortega Israel 502  
Parra Rojas Juan Agustín 107  
Patiño Camacho Selene Isabel 370  
Peláez Piedrahíta Juan Carlos 314  
Peña Santibáñez Jorge 160
- Pérez Bustamante Gerardo 190, 399  
Pérez Castro Jorge Alfonso 356  
Pérez Paez Irene 496, 603  
Pérez Villalva Ana 393
- Quintana Quintana Miguel 97  
Quintanilla Flores Dania Lizet 535  
Quintero Aguilar Guadalupe 224, 238, 503  
Quintero Beltrán Medardo 160  
Quintero Medardo 58
- Ramírez Arias José Luis 182  
Ramírez Bermúdez Jesús 217  
Ramírez González José Refugio 120  
Ramiro Hernández Manuel 101, 209, 215, 325, 417, 508, 513  
Ramos Corrales Marco Antonio 356  
Ramos Gómez Mayra Virginia 224, 238, 503  
Ramos Ibáñez Norma 244  
Ramos Ponce María Guadalupe 467  
Rendón Macías Mario Enrique 421  
Revilla Rodríguez Gerardo 399  
Reyes Cordero Greta Cristina 496  
Reyes Zermeño Miriam Gabriela 224, 238, 503  
Reza Orozco Marco Alejandro 446  
Rivera Martínez Arturo A 586  
Rivera Trujillo Alicia 198  
Rivero Navarro Miguel Ángel 517  
Robles Cervantes José Antonio 127  
Robles San Román Manuel 552  
Rodríguez Armida María 281  
Rodríguez Hinojosa Herminio 299  
Rodríguez Violante Mayela 29, 217  
Rodríguez Weber Federico 113, 182, 281, 446, 505  
Rojas Macuil Paulo Roberto 238, 503  
Romero Cabrera Ángel Julio 455  
Ron Guerrero Carlos S 385  
Ron Magaña Ana Lucía 385  
Rubio Guerra Alberto F 546  
Ruiz Argüelles Guillermo J 504  
Ruiz Delgado Guillermo J 504  
Ruiz Olivera María del Rocío 399  
Ruiz Sierra Susana 93
- Salazar Elizabeth 616  
Salcido de Pablo Pamela Alejandra 496  
Sánchez Chávez Xochiquetzal 224

- Sánchez Hernández Gerardo 11  
Sánchez Ríos Diego 38  
Santillán Barrera Ernesto 552  
Santos Rivero Adrián 439  
Sarmiento Coutiño Carlos 439  
Schnaas Arrieta Javier 616  
Secchi Nicolás Nikos Christo 479  
Solano Ramírez Angélica 393  
Sosa García Jesús Ojino 390  
Soto Nieto Gabriel Israel 492  
Souza Vázquez Marco 327
- Tafoya Ramírez Fabián 190  
Tamez Pérez Héctor Eloy 535  
Torres Ornelas Pompilio 131  
Tovar Franco Rocío 609  
Tovar Serrano Alejandro 527  
Tovar Serrano Héctor 421  
Trillo Aparicio Gabriela Ivonne 552
- Valdés Dávila Mario Alberto 310  
Valdez Díaz Rubén 120  
Valdez Morales Margarita Yvón 238, 503
- Valencia Serrano Nicolás 439  
Valero Rodríguez Julián Enrique 356  
Vargas Ayala Germán 270  
Vargas Barrón Jesús 616  
Vargas Vivieros Pablo 58  
Vázquez Delgado Isaac M 356  
Vega César 58  
Vega López César Augusto 253, 492  
Ventura Ríos Lucio 552  
Villagómez Asisclo de Jesús 168, 356  
Villalobos Silva José Antonio 299  
Villanueva Sáenz Eduardo 314  
Violante Ortiz Rafael M. 141  
Violante Villanueva Jesús Arturo 496
- Waiss Skvirsky Sharon 552  
Wasung de Lay Raúl 390
- Yuriana González Cristian, 539
- Zarate Vega Verónica 485  
Zavala Molina Luis 91  
Zúñiga Guajardo Sergio 141

# 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 cuádruplicado, 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: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Antecedentes.** Expresar brevemente el propósito del artículo. 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.

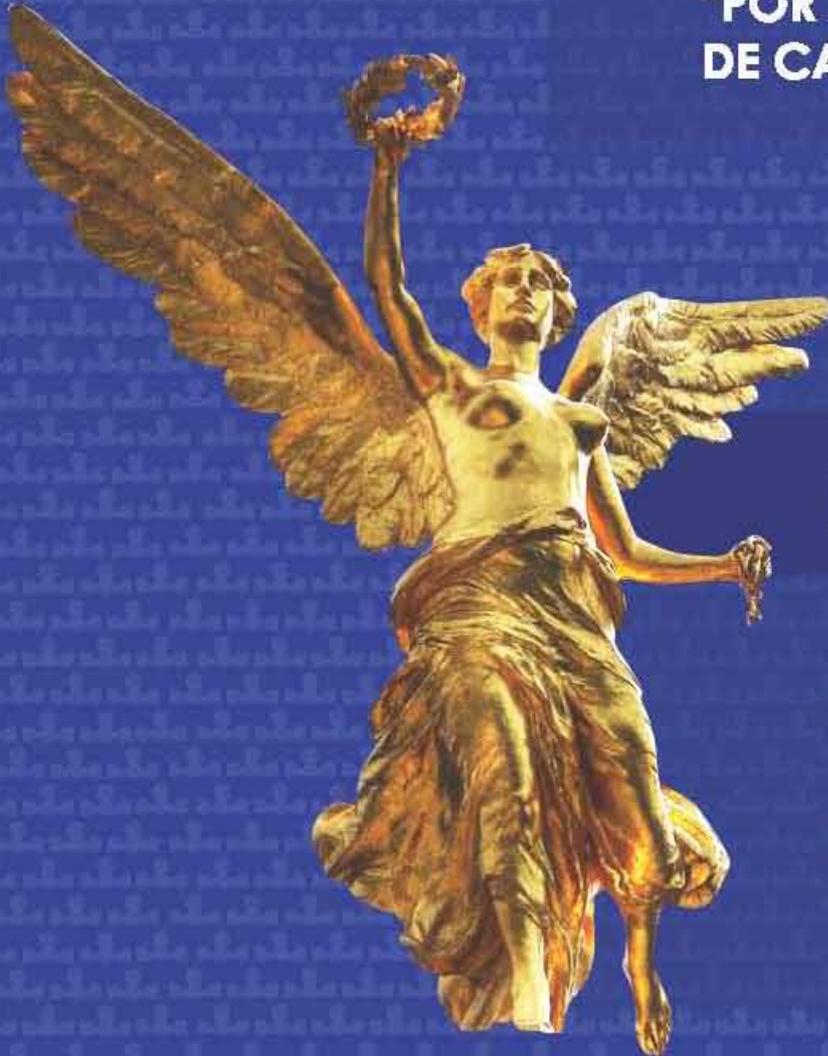
Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)



Colegio de Medicina Interna de México

"Educar con Excelencia y Servir  
con Liderazgo"

## "POR UNA MEDICINA INTERNA DE CALIDAD Y VANGUARDIA"



### XXXVII CURSO INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA

Fechas:  
Miércoles 27 a sábado 30  
de junio del 2012

Sede:  
World Trade Center  
México D.F.

CONSEJO DIRECTIVO 2012

Colegio de Medicina Interna de México  
Insurgentes Sur No. 569 Piso 6, Col. Nápoles, México, D.F. 03810  
Tel. 5536 6067, 5687 7977, 5687 7963, Fax. 5543 1265  
Número telefónico gratuito del CMIM 01 800 5701104  
cmim@cmim.org  
www.cmim.org

Convention Center  
Tel. +(5255) 5201-7930  
Móvil. +(52155) 4346-3450  
Rio Balsas #4-201, Col. Cuauhtémoc,  
México, D.F. C.P 06500



## CONSEJO DIRECTIVO 2012

**DR. ERNESTO ALCÁNTAR LUNA**  
Presidente

**DR. JORGE ALDRETE VELASCO**  
Secretario General

**DRA. BLANCA ALICIA CHONG MARTÍNEZ**  
Secretaria de Actividades Científicas

**DR. ELOY MEDINA RUIZ**  
Tesorero

**DRA. IRMA LUISA CEJA MARTÍNEZ**  
Secretaria de Admisión y Filiales

**DR. JORGE ALBERTO RODRÍGUEZ GARCÍA**  
Secretario de Comunicación Social



## SESIONES MENSUALES 2012

PROGRAMA PRELIMINAR

<b>ENERO 25</b>	<b>REFLUJO GASTROESOFÁGICO. TRATAMIENTO MÉDICO VS. QUIRÚRGICO</b>
<b>FEBRERO 29</b>	<b>LESIONES NODULARES HEPÁTICAS. DIFICULTAD DIAGNÓSTICA</b>
<b>MARZO 28</b>	<b>LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO</b>
<b>ABRIL 25</b>	<b>EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA</b>
<b>MAYO 30</b>	<b>ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO</b>
<b>JUNIO 27</b>	<b>INAGURACIÓN DEL XXXVII CURSO INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA WTC, MÉXICO, D.F.</b>
<b>JULIO 25</b>	<b>LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA INTERNA</b>
<b>AGOSTO 29</b>	<b>TRASTORNO POR ANSIEDAD Y REPERCUSIÓN MULTISISTÉMICA</b>
<b>SEPTIEMBRE 26</b>	<b>TUBERCULOSIS: LA GRAN SIMULADORA</b>
<b>OCTUBRE 31</b>	<b>INAGURACIÓN DEL XXXV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA EXPO GUADALAJARA.</b>

ÚLTIMO MIÉRCOLES DE CADA MES.  
20:00 HORAS

Auditorio Dr. Bernardo Sepúlveda  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.



<b>PRE CURSO CASOS CLÍNICOS RESIDENTES</b>	
<b>SALÓN 1</b>	
<b>8:00-9:00</b>	<b>REGISTRO</b>
<b>9:00-9:30</b>	<b>H. General de México, SS</b>
<b>9:30-10:00</b>	<b>INCMNSZ</b>
<b>10:00-10:30</b>	<b>H. Ángeles del Pedregal</b>
<b>10:30-11:00</b>	<b>H. G. Regional Carlos McGregor</b>
<b>11:00-11:30</b>	<b>RECESO</b>
<b>11:30-12:00</b>	<b>H. Universitario UANL</b>
<b>12:00-12:30</b>	<b>H. General de Ticomán, DDF</b>
<b>12:30-13:00</b>	<b>H. Especialidades CMN de Occidente, I</b>
<b>13:00-13:30</b>	<b>H. Regional 1° de Octubre, ISSSTE</b>
<b>13:30-15:00</b>	<b>PREMIACIÓN A LOS 3 MEJORES CASOS CLÍNICOS Y HOSPEDAJE AL CONGRESO NACIONAL</b>
<b>15:00-17:00</b>	<b>ENTRADA LIBRE</b>
<b>19:00-19:45</b>	<b>CEREMONIA DE APERTURA</b>
<b>19:45- 20:45</b>	<b>CONFERENCIA MAGISTRAL</b>
<b>21:00 – 22:30</b>	<b>CÓCTIL DE BENVENIDA</b>
	<b>INAUGURACIÓN DEL CONGRESO</b>





JUEVES 28 DE

	SALÓN 1	
08:00 - 09:00	Actualización en Gastroenterología	Abc n
09:00 - 10:00	Cáncer: medidas preventivas basadas en la evidencia	Act
10:00 - 11:00	Herpes Zoster: prevención, diagnóstico y tratamiento	¿C en
11:00- 12:00	VISITA A LA	
12:00 - 13:00	Guías ADA 2012	Re
13:00 - 14:30	Simposio American Board of Internal Medicine	G
14:30- 17:00		REU

JUNIO DE 2012

SALÓN 2	SALÓN 3
ordaje y tratamiento de las neumonías nosocomiales	¿Qué relación guarda la inflamación crónica con la aparición de cáncer?
Actualización en Infectología	Mitos y realidades de la enfermedad diverticular. ¿Existe manera de prevenir complicaciones?
Cuándo interconsultar al endoscopista en patología biliar?	Actualización en Oncología
RECESO EXPOSICIÓN COMERCIAL	
Redefinición del Internista	¿Qué papel juega el internista en la investigación clínica?
Simposio SOLAMI	Simposio: Relaciones peligrosas en la práctica médica

UNIÓN DE FILIALES



VIERNES 29 DE

	SALÓN 1	
08:00 - 09:00	Actualización en Cardiología	C dife
09:00 - 10:00	Trastornos del equilibrio: diagnóstico y tratamiento	Actua
10:00 - 11:00	Diferencias y semejanzas entre inhibidores de la trombina y HBPM	Deter
11:00- 12:00	VISITA A L	
12:00 - 13:00	Actualización en Neurología	Antid
13:00 - 14:30	Simposio ACP	Sim
20:00 - 23:00	CE	



**JUNIO DE 2012**

<b>SALÓN 2</b>	<b>SALÓN 3</b>
<b>Defaleas: diagnóstico diferencial y tratamiento</b>	<b>La sangre es vida. ¿Transfundir o no transfundir?</b>
<b>Actualización en Hematología</b>	<b>Dolor torácico: nuevas herramientas diagnósticas</b>
<b>Trastorno cognitivo crónico y demencia</b>	<b>Actualización en Psiquiatría</b>
<b>RECESO</b>	
<b>LA EXPOSICIÓN COMERCIAL</b>	
<b>Depresivos: más allá de la depresión</b>	<b>Fibrilación auricular: nuevas alternativas terapéuticas</b>
<b>Seminario ATP IV o JNC 8</b>	<b>Simposio Consejo Mexicano de Medicina Interna</b>

**REUNIÓN DE PROFESORES**



SÁBADO 30 DE

	SALÓN 1	
8:00 - 09:00	Verdades sobre el virus del papiloma humano	Tratamiento met
9:00 - 10:00	Actualización en Nefrología	¿Existen para preven e
10:00 - 11:00	Dispepsia, estreñimiento y flatulencia: motivo frecuente de consulta	Actualizac A
11:00- 12:00	VISITA EXP	
12:00 - 13:00	PET en Medicina Interna	Actualizac c
13:30- 14:30	CONFERENCIA DE CLAUSURA: Medicina RIFAS PARA MÉDICOS INTERNISTAS COLEGIAD HOSPEDAJE) CONGRESO MUNDIAL DE MED	



JUNIO DE 2012

SALÓN 2	SALÓN 3
<b>Momento actual de las metástasis óseas</b>	<b>Vitaminas. ¿Remedios, medicamentos o venenos?</b>
<b>Factores de riesgo para morir la muerte súbita en jóvenes?</b>	<b>Interpretación de pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos</b>
<b>Diagnóstico en Medicina del Adolescente</b>	<b>¿Existen pruebas que predigan daño renal agudo e inicio de tratamiento sustitutivo?</b>
<b>RECESO POSICIÓN COMERCIAL</b>	
<b>Diagnóstico en auxiliares de diagnóstico</b>	<b>Momento ideal para iniciar tratamiento de reemplazo en pacientes con IRC</b>
<b>Medicina alternativa y complementaria: controversias</b>	
<b>BOGOTÁ: BECAS COMPLETAS (INSCRIPCIÓN, TRANSPORTACIÓN Y ALIMENTACIÓN) PARA LA MEDICINA INTERNA, SANTIAGO DE CHILE, NOVIEMBRE 2012</b>	

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ITOPRIDA. 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:** DAGLA®. 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA: itoprida. 3. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Tabletas recubiertas; Fórmula: Cada tableta contiene: Clorhidrato de itoprida: 50 mg; equivalente a 45.4 mg de itoprida. Excipiente c.p.p. 1 tableta. 4. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** DAGLA® es una benzamida sustituida (derivada del ácido benzílico) 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 alivio de los síntomas derivados de los trastornos disfuncionales de la motilidad 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 III, síndrome de malestar post-prandial y síndrome de dolor epigástrico, así como en la gastroparesis idiopática y diabética. DAGLA® está indicado como terapia coadyuvante en algunos casos de síndrome de intestino irritable (SI), particularmente en la variante estreñimiento (Roma II y Roma III) y en algunos casos de pacientes con estreñimiento crónico idiopático. DAGLA® también es útil para el alivio de algunos síntomas gastrointestinales ocasionales tales como la dispepsia abdominal, ansiedad, 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 hipersplenitismo 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 hipofunción fisiológica y podrían aparecer reacciones adversas, por lo cual deben ser observados cuidadosamente, para que en su caso se reduzca la dosis o se interumpa la administración del medicamento. Es de esperar que en este grupo de pacientes las condiciones fisiológicas se encuentren disminuidas de forma paulatina. 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 y < 1/10 (> 1% y < 10%), Poco común > 1/1,000 y < 1/100 (> 0.1% y < 1%), Raro > 1/10,000 y < 1/1,000 (> 0.01% y < 0.1%), Muy raro < 1/10,000 (< 0.01%). Alteraciones en el sistema cardíaco-hematopoyético. Poco común: Leucocitopenia. Alteraciones gastrointestinales. Poco común: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, xalomea. 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 0.5%) y a dosis de 100 mg L.L.d. 20.4% y de 200 mg L.L.d. 20.7%. Alteraciones hepato-biliares. Raro: Elevación de TGO, TGP, y-TGP, fosfatasa alcalina. Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo. Raro: Rash, eritema, 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 Psiquiátricas. Poco común: Irritabilidad. 9. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se debe tener precaución si se administra DAGLA® conjuntamente con medicamentos antiulcerígenos, ya que podrían reducir su acción terapéutica. 10. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** El clorhidrato 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía 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 (TREF), la hiperacidéz 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 retraso 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 95% 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 (ATC o IRS) 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 (IBP) conjuntamente con DAGLA® puede perfectamente llevarse a cabo sin esperar ningún fenómeno de interacción medicamentosa ya que el clorhidrato de itoprida es rápida y extensamente metabolizado por el sistema enzimático de la flavin-monooxigenasa 1 y 3 y la 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 aquellos 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 pacientes cuyo inicio de los síntomas dispepticos se presente después de los 50 años de edad, requieren siempre de un riguroso y cuidadoso protocolo de estudio gastroenterológico (i.e. panorámico, determinación de Helicobacter pylori, vaciamiento gástrico mediante cisternograma 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 cuantitativa de grasas, IBPs + procinéticos, IBPs + 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 gastroparesis idiopática, siempre se deberá investigar primero la causa que la produce. El éxito del tratamiento médico de la gastroparesis 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 gastroparesis 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 clorhidrato de itoprida a diversas dosis, no indican ningún riesgo potencial de toxicidad para este compuesto por sobredosificación. Sin embargo, en el caso de presentarse algún evento o episodio en donde se tenga alguna sospecha de sobredosis por ingesta accidental o intencional 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. **LEYENDAS 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: ARCAVA S.A., Coronel Martíniano Chilver 1124, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Para: Quesada 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 Atole, Naucalpan de Juárez, Estado de México. C. P. 53519, México. 16. **NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:** Reg. No. 2931M2009 SSA IV. \* Marca Registrada. Clave IPP: 093300CT050907.



# MICCIL®



**FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada comprimido contiene: Bumetanida 1 mg. Excipiente c.b.p.1 comprimido. Cada ampolla contiene: Bumetanida 0.5 mg. Vehículo c.b.p. 2 ml.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:** MICCIL está indicado en el tratamiento de la hipertensión, edema de la insuficiencia cardíaca congestiva, edema de la cirrosis descompensada, edema renal, y retención hídrica en la tensión premenstrual.

**CONTRAINDICACIONES:** Corazón hepático e hipersensibilidad al componente de la fórmula.

**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No hay información disponible que reporte que MICCIL es teratogénico o que sea excretado a través de la leche materna; sin embargo, como cualquier otro medicamento, se recomienda valorar los riesgos y beneficios para su uso, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo. En estudios de toxicidad aguda realizados en ratones, ratas y conejos, se administraron dosis mayores de 6000 mg/kg por vía oral, intravenosa o intramuscular, produciéndose sólo una muerte (un conejo, al cual se le administró 1000 mg/kg oralmente). En los estudios realizados MICCIL no demostró tener potencial mutagénico, teratogénico ni tener efectos sobre la fertilidad.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** En general, MICCIL es bien tolerado y sólo en un pequeño porcentaje se ha reportado alteración en la audición y vértigo. Cuando algunos pacientes han sido tratados con elevadas dosis de bumetanida, han cursado con calambres musculares, y ocasionalmente se han observado "anormalidades" mamarias, encefalopatía y edema hepático.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** En un estudio realizado con voluntarios sanos se observó que después de la administración de digoxina, warfarina y MICCIL, no hubo interacciones de ningún tipo.

**PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS:** A pesar de que en humanos no se ha comprobado su interacción con digitalícos, se recomienda cautela con ellos. Los estudios realizados hasta la fecha no reportan efectos carcinogénicos.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Dosis oral: Se recomienda administrar un comprimido por la mañana. Esta dosis debe producir una diuresis adicional de 500 a 1000 ml. De acuerdo a la respuesta, puede administrarse una segunda dosis, 6 a 8 hrs. después. Si se juzga necesario; puede aumentarse la dosis matutina, hasta un máximo de 15 mg diarios. Dosis intravenosa: Se sugiere como dosis inicial una a dos ampollas (0.5 a 1 mg). En caso necesario, añadir de una a dos ampollas en intervalos de 2 a 3 hrs. con dosis máxima diaria de 15 mg. De acuerdo a la respuesta se recomienda cambiar a la vía oral tan pronto como sea posible. Dosis ponderal: 0.025 mg/kg pudiéndose repetir cada 6 hrs. si es necesario. Para pacientes que estaban recibiendo furosemida, 1 mg de MICCIL es aproximadamente equivalente a 40 mg de furosemida. MICCIL intravenoso puede administrarse en forma directa en un lapso de 1-2 minutos o por venoclisis.

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Hasta el momento no hay información acerca de sobredosificación deliberada. Si esto llegase a suceder sólo debe darse tratamiento sintomático y de soporte, incluyendo lavado gástrico y la administración de carbón activado.

**PRESENTACIONES:** Caja con 20 comprimidos de 1 mg y caja con 5 ampollas de 2ml, conteniendo 0.5 mg.

**RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese en lugar fresco y seco.

**LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

# Adel®



**FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Claritromicina 250 mg 500mg. Excipiente ctp 1 tableta. El frasco con granulado contiene: Claritromicina 1.25 g 2.50 g. Excipiente ctp. Cada 5 ml contienen 125 y 250 mg de Claritromicina, respectivamente.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Adel está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (foliulitis, celulitis, erisipela, impétigo); Infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*. En presencia de supresión ácida para la erradicación de *H. pylori* disminuyendo la recurrencia de úlcera duodenal. Estudios in vitro e in vivo y resultados clínicos preliminares indican que puede ser efectiva en mono o multifaración, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. Adel es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de *B. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Adel penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae* in vitro e in vivo, dependiendo de la cepa bacteriana.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozida, y rifabutina ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

**PRECAUCIONES GENERALES:** Adel se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Adel no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Distensión hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas distensiones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, fatiga, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamazepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, trazolam, loxastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con HIV parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta, lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina.

**PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En eradicación de *H. pylori* se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad.

**SUSPENSION:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad.

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se conoce (aún) los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. Caja con 10 tabletas de 250 mg.

**SUSPENSION:** Caja con frasco con granulado para reconstituir de 60 ml, donde cada 5 ml contienen 125 mg o 250 mg.

**RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

**LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

# Bredelin®



**Bredelin® Levofloxacino. Tabletas y solución inyectable. Antibiótico. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Levofloxacino fermentado equivalente a 500 mg de Levofloxacino. Excipiente ctp 1 tableta. Cada frasco ampolla contiene: Levofloxacino fermentado equivalente a 500 mg de Levofloxacino. Vehículo ctp 100 ml.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Infecciones del tracto respiratorio alto y bajo incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirada en la comunidad y nosocomial. Infecciones de la piel y anexos como impetigo, abscesos, furunculosis, celulitis, erisipela. Infecciones urinarias incluyendo pielonefritis aguda, prostatitis crónica bacteriana. Osteomielitis y en infecciones producidas por agentes bacterianos sensibles a levofloxacino.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, epilepsia, pacientes con antecedentes de lesión de tendones relacionada a la administración de fluoroquinolonas, niños en fase de crecimiento, embarazo y lactancia.

**PRECAUCIONES GENERALES:** Debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a convulsiones, pacientes tratados con Fenbuterol y ANES o tiamicos que bajen el umbral de las crisis convulsivas como Teofina. Pacientes con diarrea severa, persistente y/o sanginolenta durante o después del tratamiento ya que puede tratarse de colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*. Se recomienda que durante el tratamiento con levofloxacino no se exponga a la luz solar ya que puede presentarse reacciones de fotosensibilidad. Levofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con déficit de la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ya que puede presentarse reacciones hemolíticas.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se sabe durante el embarazo o lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Comunes: Náuseas y diarrea. Poco comunes: prurito eritema, anorexia, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, vértigo, somnolencia, insomnio, astenia, sobredormimiento micótico y proliferación de otros microorganismos resistentes. Raras: urticaria, broncoespasmo/diarrea, diarrea sanginolenta que puede ser enterocólica o colitis pseudomembranosa, depresión, ansiedad, reacciones psicóticas (alucinaciones), parálisis tetralógica, agitación, confusión, convulsiones, taquicardia, hipotensión, artralgias, mialgias, tendinitis. Muy raras: angioedema, hipotensión, choque anafiláctico, fotosensibilidad, hipoglicemia sobre todo en diabéticos, hipotensión, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y olfato, náusea de tórax, debilidad de tendón, debilidad muscular, hepatitis, insuficiencia renal aguda, neuronitis periférica y febre, síntomas extrapiramidales, vesículas por hipersensibilidad, crisis de asma. Asíadas: erupciones bulosas severas, necrosis epidérmica tóxica y eritema exudativo multiforme, eritema nodoso.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Levofloxacino puede interactuar con sales de hierro, antácidos a base de calcio, magnesio y aluminio y multivitaminicos conteniendo zinc por lo que se sugiere administrarlos dos horas antes o después de su administración. El Sufrato disminuye la biodisponibilidad de Levofloxacino. Teofina, y otros ANES pueden disminuir el umbral de crisis convulsivas. La administración de levofloxacino con fenbuterol puede incrementar en un 13% los niveles de levofloxacino. Probenecid y Cimetidina disminuyen la depuración renal de Levofloxacino. La administración conjunta con antagonistas de la vitamina K han reportado sangrado o aumento de las pruebas de coagulación.

**PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Levofloxacino no tiene efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. Sin embargo al igual que otras quinolonas puede producir alteraciones a nivel del cartilago de animales jóvenes.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Dosis: La dosis recomendada por VO es de 500 o 750 mg cada 24 horas e intravenosa en infusión continua de 250 mg durante 30 minutos y de 500 mg durante 30 minutos, sin embargo la duración dependerá del tipo y severidad de la infección por lo que se recomienda lo siguiente:

Indicación	Dosis de acuerdo a la severidad	Duración del tratamiento
ITU no complicada	250 mg c/24 h	3 días
ITU complicada en el adulto		7 a 10 días IV
Neumonía aguda	500 mg c/24 h	10 a 14 días V.O.
Exacerbación de bronquitis crónica		5 a 7 días V.O.
Neumonía adquirada en comunidad		7 a 14 días
Prostatitis crónica bacteriana		28 días
Infecciones intracompartimentales		7 a 14 días se combinaron con un antibiótico para anaerobios
Infecciones de piel y tejidos blandos		7 a 10 días
Osteomielitis		6 a 12 semanas
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	750 mg c/24 h	7 a 14 días

Soluciones compatibles: Cloruro de sodio al 0.9%, Dextrosa al 5%, Ringier en Dextrosa al 2.5% y combinaciones para nutrición parenteral. Pacientes con insuficiencia renal (S de 50 ml/min de depuración de creatinina)

Depuración de creatinina estimada	Dosis inicial mg	Dosis subsiguiente mg
30-50	250	125 mg c/24 h
	500	250 mg c/24 h
15-30	250	125 mg c/48 h
	500	125 mg c/24 h
<15, hemodiálisis y diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA)	250	125 mg c/48 h
	500	125 mg c/24 h

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se han reportado. **PRESENTACIONES:** Caja con 7 tabletas de 500 mg cada una. Caja con frasco ampolla con 500 mg en 100 ml.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente a no más de 30°C.

**LEYENDAS DE PROTECCION:** No se deje al alcance de los niños.

HECHO EN MEXICO POR:  
Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.  
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto.  
No. 40082006 SSA IV. KEAR 06330021830182/R2006  
Reg. No. 22012006 SSA IV. GEAR 06330021830094/R2006  
No. de entrada: 083300203A2039

Reg. Autorización IPPF: 04330010420017.  
No. de entrada: 07330010480792

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**  
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

Nombre	Reg. No.	Autorización IPPF
Adel Tabletas	121M97 SSA IV	HEAR-310261/RM 2002
Adel Suspensión	506M97 SSA IV	GEAR-307887/RM 2002

No. de autorización IPPF: 04310105329  
No. de entrada: 083300203A4984

Hecho en México por:  
Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137.



