



EDITORIAL

- 641 **Plan de trabajo de la Mesa Directiva del CMIM, 2016**
Jorge Aldrete-Velasco

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 645 **¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos?**
Héctor Manuel Gómez-Vázquez
- 650 **Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica**
Ariana Román-Flores, Alberto Melchor-López, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Paola Denise Elizalde-Hernández, Adriana González-Andujo, Elizabeth Valdés-Solis
- 660 **Síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos atendidos en un hospital de segundo nivel**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Nazareth Arias-Ponce, Evelyn Yared Villanueva-Muñoz, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino
- 669 **Jornadas laborales en el tratamiento en médicos residentes en un hospital de segundo nivel**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Griselda Cázares-Ramírez, Marina de Jesús Vera-Haro, Ramiro Israel Esparza-Pérez
- 680 **Estado nutricional y factores de riesgo en alumnos con sobrepeso de una universidad pública del estado de Chiapas**
Alex Arturo De la Cruz-Guillén, Ana Laura Zenteno-Díaz, María Dolores Toledo-Meza
- 693 **Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica**
José Carlos Herrera-García, Gardenia Atenea Sánchez-Casas, Luis Enrique Arellano-Jaramillo, Sandra Lechuga-Hernández, Celia Carreto-Sulvaran, Ek Ixel Arellano-Montellano, Rosario Ivon Contreras-Andrade

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 701 **Infección de piel y tejidos blandos por el género *Aeromonas***
César Raúl Aguilar-García
- 709 **Degludec: insulina de larga duración**
Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Juan Francisco Llamas-Moreno, María Guadalupe Castro-Martínez, Paul Frenk-Barón, Oscar Alejandro Romo-Pérez, Jorge Alberto Mena-Madrado
- 719 **Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados**
Christian Omar Ramos-Peñañel, Adrián Santoyo-Sánchez, Irma Olarte-Carrillo, Gloria Eugenia Queipo-García, Yonathan Garfías-Becerra, Adolfo Martínez-Tovar
- 733 **Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica**
Luis Alberto Ramírez-Roca, Julio Palencia-Prado, María Guadalupe Castro-Martínez

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 749 **La supervisión, evaluación y calificación en la educación médica**
Federico L. Rodríguez-Weber, Enrique J. Díaz-Greene
- 753 **La presencia intergeneracional en el ejercicio de la Medicina**
Manuel Ramiro H

CASOS CLÍNICOS

- 755 **Angiosarcoma hepático asociado con hemoperitoneo. Una entidad clínica poco frecuente**
Raúl Carrillo-Esper, Amado de Jesús Athie-Athie, Fredy Chable-Montero, Carlos Alberto Peña-Pérez, Óscar Rojo-del Moral, Julio Alberto Cruz-Santana, Juan Pablo Romero-González, Gabriela Gómez-Ahumada
- 761 **Hipertensión intracraneal idiopática**
Christian Buelna-Cano, Javier Moreno-Ulloa
- 768 **Leucoencefalitis hemorrágica aguda como variante de encefalomiелitis diseminada aguda**
Rogelio Domínguez-Moreno, Carlos Alberto Peña-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Daniel Flores-Silva, Jorge Albores-Saavedra
- 776 **Parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener**
Javier Arturo Santos-Espinoza, Cesar Raúl Aguilar-García, Jesús García-Acosta
- 782 **Quiste hidatídico esplénico causal de várices gástricas**
Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, José Luis Ayala-Monsalvo, José Alberto Chávez-Martínez

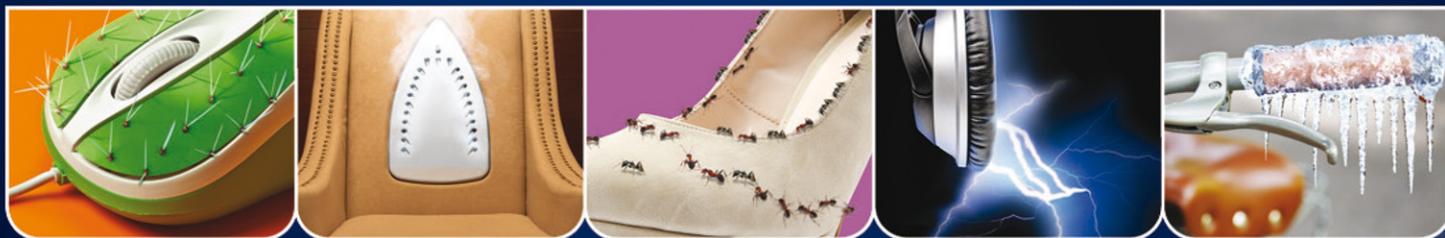
RINCÓN DEL INTERNISTA

- 789 **Lección de anatomía**
Manuel Ramiro H

Dominion

Pregabalina

Reconecta a la vida



- **Dominion** (Pregabalina) **ACTÚA SELECTIVAMENTE** con una **ALTA afinidad** sobre los canales de calcio ¹
- **MEJORA** la arquitectura del sueño ²
- Buen perfil de **SEGURIDAD** y **TOLERABILIDAD** ^{2,3}



No. de Registro: 094M2013 SSA IV

Bibliografía:

1. Micó JA, Prieto R. Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. *CNS Drugs* 2012;26(8):637-648.
2. Devi P, Madhu K, Ganapathy B, Sarma G, John L, Kulkarni C. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine, and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):51-6.
3. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010;11:85.

COMUNICADO IMPORTANTE A LA COMUNIDAD MÉDICA

Bayro* ahora es

Metotrop®

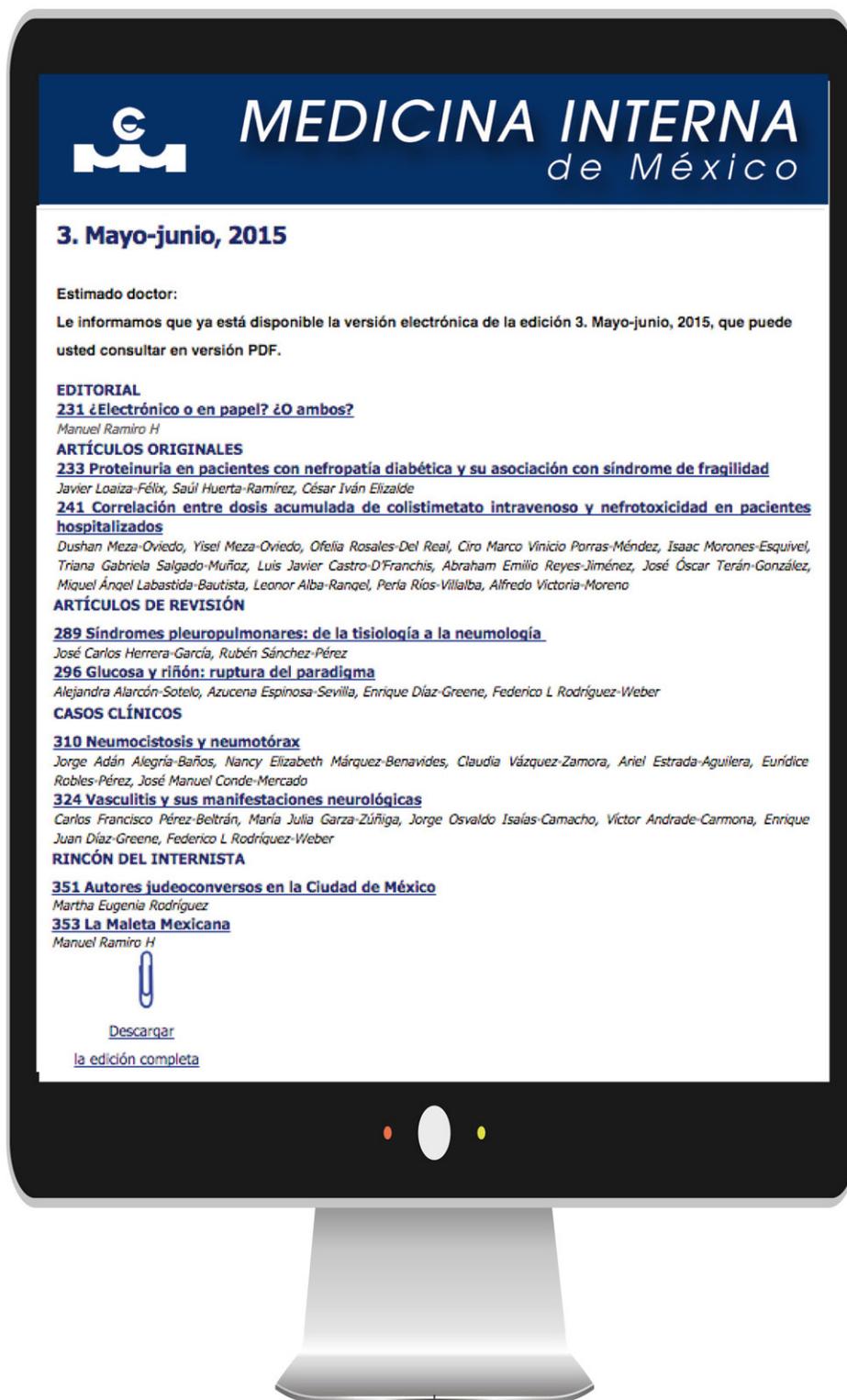


Presentación por presentación
su paciente puede continuar su tratamiento.

*Bayro® es marca registrada de BAYER®

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México



SIN
COSTO

Envíenos sus datos a: anieto@nietoeditores.mx
(Correo electrónico, nombre completo, especialidad, ciudad y estado)

Consulte nuestro **aviso de privacidad:** <http://www.nietoeditores.com.mx/aviso.php>



Avestrep[®]

Moxifloxacino

Potencia sin resistencia¹

👉 **Avestrep[®] contiene un grupo C-8 Metoxi:**²

- Aumenta la **actividad bactericida**
- Disminuye selección de mutantes resistentes
- Incrementa la actividad contra **Gram +**

👉 **Avestrep[®] posee buena absorción, difusión y biodisponibilidad**³

👉 **Avestrep[®] tiene rápida actividad bactericida**^{2,3}

Mejora el apego al tratamiento por

1 toma al día x 7 días.^{3,4}



Reg. No. 184M2014 SSA IV



Presentación:
Caja con 7 tabletas 400 mg.

Referencias: 1. Rossi F. Streptococcus pneumoniae: susceptibility to penicillin and moxifloxacin. J Bras Pneumol. 2012;38(1): 66-71. 2. Kuzman L, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in community acquired pneumonia: a prospective, multicenter, observational study (CAPRIVI). BMC Pulm Med. 2014; 30: 1-14. 3. Up to Date: Moxifloxacino 4. Carral N, et al. Impact of poor compliance with levofloxacin and moxifloxacin on respiratory tract infection antimicrobial efficacy: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation study. International Journal of Antimicrobial Agents 45(2015): 79-83.

Biomics®

el antibiótico de acción superior



Cápsulas

*Ahora en
cápsulas y
suspensión*



★ Biomics

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

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

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2015-2016

Presidente

Rodolfo Cano Jiménez

Vicepresidente

Jorge A Aldrete Velasco

Primer Secretario

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Primer Secretario Suplente

Alfredo A Cabrera Rayo

Secretario de Actividades Científicas

María del P Cruz Domínguez

Segundo Secretario Suplente

Jorge O García Méndez

Tesorera

Edith Flores Hernández

Subtesorera

Laura Castro Castrezana

Secretario de Admisión y Filiales

Faustino Morales Gómez

Primer Vocal Suplente

Rubén A Gómez Mendoza

Secretario de Comunicación Social

Carlos Lijszain Sklar

Segundo Vocal Suplente

Jesús Alcantar Ramírez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

6

Volumen 31
noviembre-diciembre, 2015

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

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

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedro Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

NEXUS®



NEXUS. Cápsulas. Amlodipino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Besilato de amlodipino 5 mg. Excipientes cbp 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** El besilato de Amlodipino está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión. Enfermos no controlados pueden beneficiarse al agregar amlodipino en su tratamiento, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores de adrenergicos beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Amlodipino está indicado en el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasospasmo/vasoconstricción (angina inestable de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasospástico, pero sin que este hecho se haya confirmado. Este producto puede ser usado solo, como monoterapia, o en combinación con otras drogas antianginosas en pacientes con angina refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuadas de betabloqueadores. **CONTRAINDICACIONES:** Está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. **PRECAUCIONES GENERALES:** La vida media de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga por lo que se debe tener precaución sobre estos pacientes. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, más que retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Amlodipino es bien tolerado. Estudios clínicos controlados con placebo, que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, reportaron como efectos secundarios más comúnmente observados: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bostornos, palpitaciones y mareos. Otros efectos adversos incluyen: prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares, dispepsia, hiperplasia gingival y rara vez eritema multiforme. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes efectos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal: infarto del miocardio, arritmias (entre las que se incluyen la taquicardia ventricular y la fibrilación auricular) y dolor torácico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Algunos estudios en voluntarios sanos han indicado que la administración simultánea de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de digoxina o su depuración renal, y que la coadministración de cimetiindina no altera la farmacocinética de la amlodipino. Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano, indican que amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina. Un estudio con ciclosporina demostró que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de esta droga. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** A pesar de que su eliminación es renal, la farmacocinética no se modifica en estos pacientes, pudiéndose administrar a dosis normales. Amlodipino no es dializable. Como sucede con otros calcioantagonistas, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en los individuos jóvenes y en los ancianos. En los pacientes ancianos, el aclaramiento de Amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. Dichas diferencias no son lo suficientemente significativas como para modificar la dosis usualmente sugerida. Estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos, no mostraron potencial teratogénico, mutagénico, carcinogénico sobre fertilidad en animales. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual. No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** La experiencia de sobredosis en humanos es limitada, el lavado gástrico podría ser valioso en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva, con subsecuente hipotensión sistémica prolongada. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulatorio y la diuresis. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. **PRESENTACIÓN:** Cajas con 10 y 30 cápsulas de 5 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo o lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**, Camino a San Luis Rey No. 221, Celaya, Gto. 38137

Reg. No. 179M98 SSA IV. Autorización IPPR: IEAR-06330022070112/RM2006 No. de entrada: 083300203A4967



Biomics®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada cápsula contiene: Cefixima trihidrato equivalente a 400 mg de Cefixima. Excipiente cbp 1 cápsula. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Suspensión. Hecha la mezcla, cada 100 ml contienen: Cefixima trihidrato 2.24g equivalente a 2 g de Cefixima. Vehículo cbp 100 ml. Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Biomics®** está indicado en procesos infecciosos donde se requiera la acción de una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro y resistente a las betalactamasas como: sinusitis, otitis media, faringitis y amigdalitis, bronquitis aguda y agudización en la bronquitis crónica, neumonía, Infecciones de vías urinarias no complicadas, gonorrea no complicada, infecciones gastrointestinales como salmonelosis, shigellosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles. Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a la concentración media inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: Streptococcus pneumoniae y pyogenes, H. influenzae y parainfluenzae (betalactamasas positivo y negativo), E. coli, P. mirabilis y N. gonorrhoeae (betalactamasas positivo y negativo), Streptococcus agalactiae, Proteus vulgaris, K. pneumoniae y oxytoca, Past. multocida, Providencia sp, Salmonella sp, Shigella sp, Citrobacter amalonaticus, Serratia marcescens, Resistentes. Pseudomonas sp, algunas cepas del grupo D de Streptococcus (enterococcus), Listeria monocytogenes, Staphylococcus (incluyendo metilcino resistentes), enterobacterias, Bacteroides fragilis y Clostridio.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cefalosporinas u otros betalactámicos. **PRECAUCIONES GENERALES:** Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis, se sabe que los antibióticos de amplio espectro pueden producir diarrea o colitis pseudomembranosa. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis. Una vez reconstituida, la suspensión de **Biomics®** contiene 50 por ciento de azúcar.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis pseudomembranosa, reacciones de hipersensibilidad como: prurito, rash, Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis tóxica epidérmica y choque anafiláctico, hepatitis e ictericia, dolor de cabeza y mareo, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y eosinofilia, prurito genital, vaginitis y candidiasis genital.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: La Cefixima disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna tifoidea por lo que se recomienda, administrar **Biomics®** 24 horas después de la vacunación. En el caso de coadministración con anticoagulantes se recomienda monitorear los tiempos de coagulación. El uso concomitante de cefalosporinas más aminoglicósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han descrito.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Niños	8 mg/kg dosis única	Tiempo de duración:
Adultos y niños mayores de 12 años	400 mg dosis única al día	de acuerdo a la severidad de la infección
o peso superior a 50 kg		
Salmonelosis		Por lo menos 12 días
Shigella	10 mg/kg dosis dividida c/12 hrs.	Por lo menos 5 días
S. pyogenes (faringoamigdalitis)		Por lo menos 10 días

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta el momento no se ha reportado; sin embargo, se sugiere medidas sintomáticas.

PRESENTACIONES: **Biomics®** suspensión: Caja con dos frasco uno con polvo y otro con diluyente para reconstituir 50 o 100 ml, y pipeta dosificadora. **Biomics®** cápsulas: Caja con 6 cápsulas de 400 mg cada una. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Suspensión: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla, la suspensión se conservará 8 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración (2-8°C). Cápsulas: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C.

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

Producto	Reg. No.
Biomics	073M2011 SSA IV
Biomics	188M2009 SSA IV

No. de entrada: 113300202C3656

Hecho en México por: Tecnofarma, S.A. de C.V., Oriente 10 No. 8, Nuevo parque Industrial, San Juan del Río, Querétaro, C.P. 76809. Para: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221, Ex-Hacienda Sta. Rita, Celaya, Gto. 38137 México



Adel®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:
Clarithromicina 250 mg 500 mg
Excipiente cbp 1 tableta

El frasco con granulado contiene:
Clarithromicina 1.25g 2.50 g
Excipiente cbp

Cada 5 ml contienen 125 y 250 mg de Claritromicina, respectivamente. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** **Adel** está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (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 multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. **Adel** es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de M. catarrhalis, H. influenzae y S. aureus resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. **Adel** penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por Chlamydia y Micoplasma. 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 terefenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** **Adel** se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el periodo de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** **Adel** no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de H. pylori se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSIÓN:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Claritromicina 250 mg 500 mg. Excipiente cbp 1 tableta. El frasco con granulado contiene: Claritromicina 1.25g 2.50 g. Excipiente cbp. Cada 5 ml contienen 125 y 250 mg de Claritromicina, respectivamente.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Adel** está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (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 multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. **Adel** es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de M. catarrhalis, H. influenzae y S. aureus resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. **Adel** penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por Chlamydia y Micoplasma. 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 terefenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** **Adel** se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el periodo de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** **Adel** no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de H. pylori se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSIÓN:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Adel** está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (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 multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. **Adel** es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de M. catarrhalis, H. influenzae y S. aureus resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. **Adel** penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por Chlamydia y Micoplasma. 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 terefenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** **Adel** se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el periodo de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** **Adel** no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de H. pylori se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSIÓN:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Adel** está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (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 multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. **Adel** es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de M. catarrhalis, H. influenzae y S. aureus resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. **Adel** penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por Chlamydia y Micoplasma. 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 terefenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de H. pylori se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSIÓN:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: **Adel** está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (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 multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. **Adel** es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de M. catarrhalis, H. influenzae y S. aureus resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. **Adel** penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por Chlamydia y Micoplasma. 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 terefenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que

Aztrogecin

Azitromicina

Un jonrón
contra la infección

Aztrogecin macrólido indicado en el tratamiento de **infecciones respiratorias superiores**:¹

- Faringitis
- Amigdalitis

Excelente actividad bactericida:¹

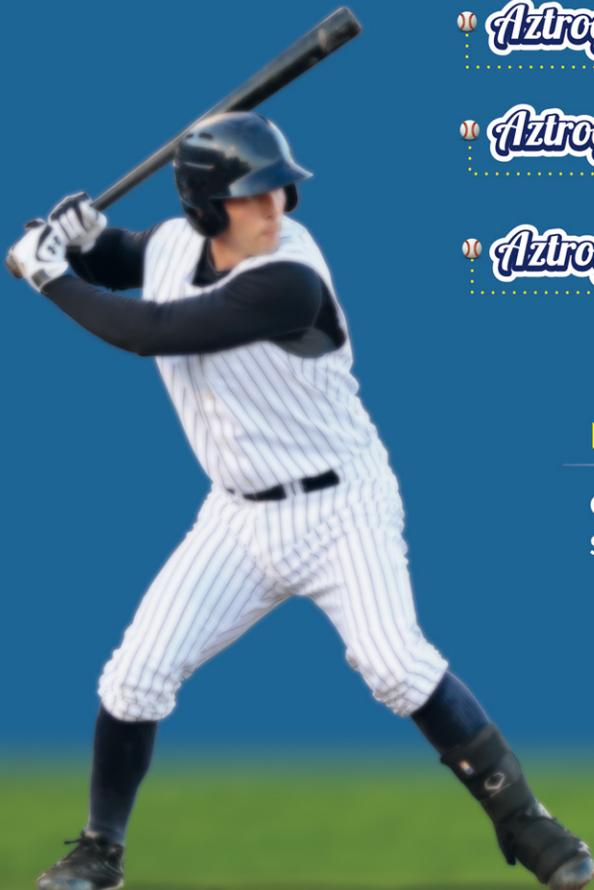
- *Streptococcus pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*



Aztrogecin para pacientes con alergia a betalactámicos¹

Aztrogecin mejora el apego del paciente al tratamiento^{1,2}

Aztrogecin asegura el éxito terapéutico^{1,2}



Presentaciones:

Caja con 3 tabletas de 500 mg
Suspensión 200 mg / 5 ml

Reg. No. 359M2002 SSA IV



Reg. No. 451M2002 SSA IV

**Agradable
sabor cereza**

Para pacientes
pediátricos





INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥ 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile- 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinteño M, Puigventos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer®



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

Stadium

Dexketoprofeno trometamol

Vs. KETOROLACO

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



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

Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

Control
terapéutico de
Vértigo de origen vestibular
Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



Seguro y confiable
Vontrol® no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas¹**

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

Neuroflax®
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocholchósido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocholchósido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocholchósido 4 mg, Vehículo c.b.p. 4 mL.

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbobostros, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, curalgias, migrañas, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares.

Contraindicaciones: • Hipersensibilidad conocida al tiocholchósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovasogales previas, debidas a la administración de tiocholchósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados.

Precauciones generales: El tiocholchósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovasogales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocholchósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocholchósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocholchósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovasogal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocholchósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acneiforme; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina.

Interacciones medicamentosas y de otro género: No se han reportado interacciones con otros medicamentos.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolismo más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocholchósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocholchósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocholchósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocholchósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito.

Dosis y vía de administración: Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizada, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cláticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 ml cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años.

Manifestaciones y manejo de la sobredosisificación o ingesta accidental: No se han reportado síntomas específicos de sobredosisificación en pacientes tratados con tiocholchósido. En caso de haber sobredosisificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas.

Presentaciones: Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente.

Leyendas de protección: Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

Nombre y domicilio del laboratorio: Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinarmex S.A. de C.V. Circuito Nemésio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencias:

- Umarikar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Thiocholchósido as a muscle relaxant: A review. *Int J Pharm Bio Sci.* 2011;1(3):364-371.
- Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocholchósido in acute low back pain. *Joint Bone Spine.* Sep 2003;70(5):356-361.
- Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013.
- Lahoti G, et al. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocholchósido (atenac-MR) in the treatment of acute low back pain. *J Indian Med Assoc.* Jan 2012;110(1):56-58.
- Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchósido and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.* Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C2148



sanfer®

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml.

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento.

Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma.

PRECAUCIONES GENERALES: La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusual porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Vía de administración: Intravenosa, intramuscular.

Dosis para ADULTOS en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivenosa. NOTA: VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad.

Dosis PEDIATRICA para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

La tabla siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable.	
	Intramuscular. Inyección profunda	
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)	
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)	
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)	

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa.

PRESENTACIONES: Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml)

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

LEYENDAS DE PROTECCION: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemésio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido en México por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500. Naucalpan de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a ... 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp 1 tableta.

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma.

PRECAUCIONES GENERALES: La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Vía de administración: Oral.

Dosis para ADULTOS en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas.

Dosis PEDIATRICA para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral.

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas.

PRESENTACIONES: Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCION: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemésio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

- Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(9):589-590.
- Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female Mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005;38:746-750.
- Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965;234-237.

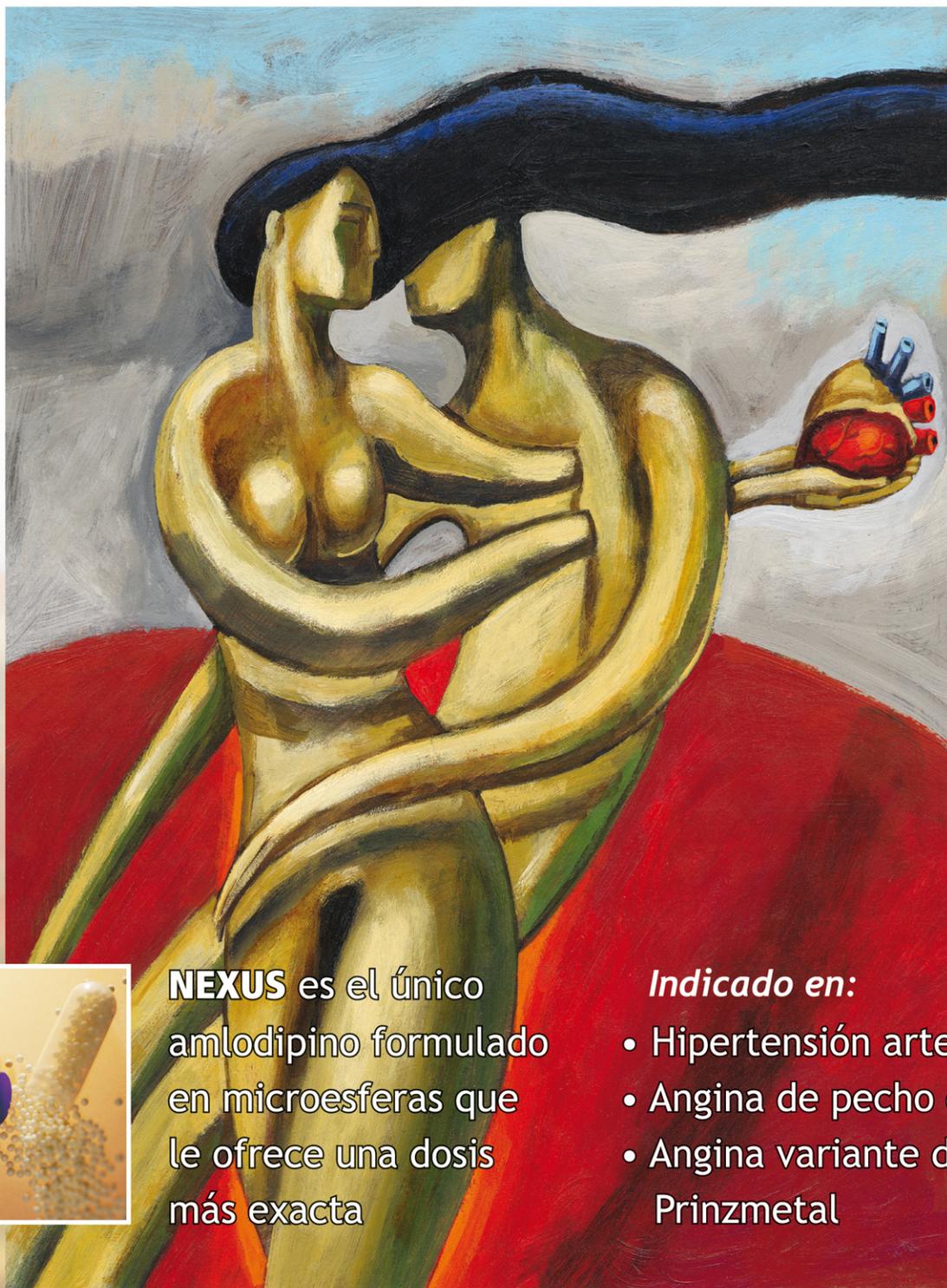
Núm de entrada 133300202C0772

sanfer®



NEXUS[®]

Alta selectividad vascular



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

Indicado en:

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

Adel

El Adelanto Terapéutico

Sólo 2
veces al
día

El tratamiento de
elección en:

- Faringitis
- Amigdalitis
- Otitis media
- Sinusitis
- Bronquitis

Presentación en:
tabletas y suspensión

AEEL-01A-12



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 641 **Plan de trabajo de la Mesa Directiva del CMIM, 2016**
Jorge Aldrete-Velasco

EDITORIAL

- 641 **Work plan of the CMIM directive board, 2016**
Jorge Aldrete-Velasco

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 645 **¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos?**
Héctor Manuel Gómez-Vázquez
- 650 **Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica**
Ariana Román-Flores, Alberto Melchor-López, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Paola Denise Elizalde-Hernández, Adriana González-Andujo, Elizabeth Valdés-Solís
- 660 **Síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos atendidos en un hospital de segundo nivel**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Nazareth Arias-Ponce, Evelyn Yared Villanueva-Muñoz, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino
- 669 **Jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes en un hospital de segundo nivel**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Griselda Cázares-Ramírez, Marina de Jesús Vera-Haro, Ramiro Israel Esparza-Pérez
- 680 **Estado nutricional y factores de riesgo en alumnos con sobrepeso de una universidad pública del estado de Chiapas**
Alex Arturo De la Cruz-Guillén, Ana Laura Zenteno-Díaz, María Dolores Toledo-Meza
- 693 **Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica**
José Carlos Herrera-García, Gardenia Atenea Sánchez-Casas, Luis Enrique Arellano-Jaramillo, Sandra Lechuga-Hernández, Celia Carreto-Sulvaran, Ek Ixel Arellano-Montellano, Rosario Ivon Contreras-Andrade

ORIGINAL ARTICLES

- 645 **Should QTc be measured before prescribing macrolides?**
Héctor Manuel Gómez-Vázquez
- 650 **Use of alkaline phosphatase as alternative marker to parathyroid hormone in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease**
Ariana Román-Flores, Alberto Melchor-López, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Paola Denise Elizalde-Hernández, Adriana González-Andujo, Elizabeth Valdés-Solís
- 660 **Caregiver burden syndrome in relatives of geriatric patients in a secondary hospital**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Nazareth Arias-Ponce, Evelyn Yared Villanueva-Muñoz, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino
- 669 **Workdays and their impact on medical residents in a second-level hospital**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Griselda Cázares-Ramírez, Marina de Jesús Vera-Haro, Ramiro Israel Esparza-Pérez
- 680 **Nutritional state and risk factors in overweighted students from a public university of Chiapas, Mexico**
Alex Arturo De la Cruz-Guillén, Ana Laura Zenteno-Díaz, María Dolores Toledo-Meza
- 693 **Omalizumab in the treatment of persistent moderate to severe asthma in the context of allergic and not allergic asthma**
José Carlos Herrera-García, Gardenia Atenea Sánchez-Casas, Luis Enrique Arellano-Jaramillo, Sandra Lechuga-Hernández, Celia Carreto-Sulvaran, Ek Ixel Arellano-Montellano, Rosario Ivon Contreras-Andrade

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 701 **Infección de piel y tejidos blandos por el género *Aeromonas***
César Raúl Aguilar-García
- 709 **Degludec: insulina de larga duración**
Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Juan Francisco Llamas-Moreno, María Guadalupe Castro-Martínez, Paul Frenk-Barón, Oscar Alejandro Romo-Pérez, Jorge Alberto Mena-Madrado

REVIEW ARTICLES

- 701 **Skin and soft tissues infection due to *Aeromonas***
César Raúl Aguilar-García
- 709 **Degludec: a long-duration insulin**
Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Juan Francisco Llamas-Moreno, María Guadalupe Castro-Martínez, Paul Frenk-Barón, Oscar Alejandro Romo-Pérez, Jorge Alberto Mena-Madrado



719 Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados

Christian Omar Ramos-Peñañiel, Adrián Santoyo-Sánchez, Irma Olarte-Carrillo, Gloria Eugenia Queipo-García, Yonathan Garfias-Becerra, Adolfo Martínez-Tovar

733 Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica

Luis Alberto Ramírez-Roca, Julio Palencia-Prado, María Guadalupe Castro-Martínez

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

749 La supervisión, evaluación y calificación en la educación médica

Federico L Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene

753 La presencia intergeneracional en el ejercicio de la Medicina

Manuel Ramiro H

CASOS CLÍNICOS

755 Angiosarcoma hepático asociado con hemoperitoneo. Una entidad clínica poco frecuente

Raúl Carrillo-Esper, Amado de Jesús Athie-Athie, Fredy Chable-Montero, Carlos Alberto Peña-Pérez, Óscar Rojo-del Moral, Julio Alberto Cruz-Santana, Juan Pablo Romero-González, Gabriela Gómez-Ahumada

761 Hipertensión intracraneal idiopática

Christian Buelna-Cano, Javier Moreno-Ulloa

768 Leucoencefalitis hemorrágica aguda como variante de encefalomyelitis diseminada aguda

Rogelio Domínguez-Moreno, Carlos Alberto Peña-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Daniel Flores-Silva, Jorge Albores-Saavedra

776 Parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener

Javier Arturo Santos-Espinoza, Cesar Raúl Aguilar-García, Jesús García-Acosta

782 Quiste hidatídico esplénico causal de várices gástricas

Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, José Luis Ayala-Monsalvo, José Alberto Chávez-Martínez

RINCÓN DEL INTERNISTA

789 Lección de anatomía

Manuel Ramiro H

719 Metformin: A kind weapon for more civilized times

Christian Omar Ramos-Peñañiel, Adrián Santoyo-Sánchez, Irma Olarte-Carrillo, Gloria Eugenia Queipo-García, Yonathan Garfias-Becerra, Adolfo Martínez-Tovar

733 Review of diabetes mellitus type 2 pharmacological treatment guide and opinion in Central America

Luis Alberto Ramírez-Roca, Julio Palencia-Prado, María Guadalupe Castro-Martínez

OPINIÓN ARTICLES

749 Supervision, evaluation and qualification in medical education

Federico L Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene

753 The intergenerational presence in the Medicine practice

Manuel Ramiro H

CLINICAL CASES

755 Liver angiosarcoma associated to hemoperitoneum. A little frequent clinical entity

Raúl Carrillo-Esper, Amado de Jesús Athie-Athie, Fredy Chable-Montero, Carlos Alberto Peña-Pérez, Óscar Rojo-del Moral, Julio Alberto Cruz-Santana, Juan Pablo Romero-González, Gabriela Gómez-Ahumada

761 Idiopathic intracranial hypertension

Christian Buelna-Cano, Javier Moreno-Ulloa

768 Acute hemorrhagic leukoencephalitis as variant of acute disseminated encephalomyelitis

Rogelio Domínguez-Moreno, Carlos Alberto Peña-Pérez, Raúl Carrillo-Esper, Daniel Flores-Silva, Jorge Albores-Saavedra

776 Facial paralysis secondary to a Wegener's granulomatosis

Javier Arturo Santos-Espinoza, Cesar Raúl Aguilar-García, Jesús García-Acosta

782 Splenic hydatid cyst causing gastric varices

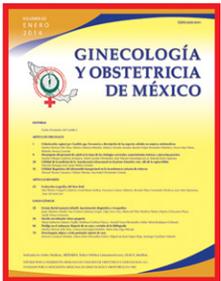
Jesús García-Acosta, César Raúl Aguilar-García, José Luis Ayala-Monsalvo, José Alberto Chávez-Martínez

THE INTERNIST CORNER

789 Lección de anatomía

Manuel Ramiro H

Al servicio de la actualización médica



Editorial

Evangelina Andraca Alcalá
eandraca@nietoeditores.mx

Atención a clientes

Alejandra Nieto Sánchez
anieto@nietoeditores.mx
Nextel: 1088-4060

Ventas

Georgina González Tovar
ggonzalez@nietoeditores.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

nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*



RAAS® (Telmisartán) **Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Telmisartán 40 y 80 mg. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Durante el embarazo y la lactancia. En sujetos con patología obstructiva de las vías biliares y en casos de insuficiencia hepática severa. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón funcional que son tratados con medicamentos que afectan al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona existe el riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal. Se recomienda monitoreo continuo de las concentraciones plasmáticas del potasio y de la creatinina cuando se administre Telmisartán a pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia con el uso del medicamento en pacientes con trasplante renal reciente. Telmisartán debe ser usado con extremo cuidado en pacientes quienes exhiben signos de hipotensión. Hay un incremento en el riesgo de hipotensión sintomática en la depleción de sales como sodio o volumen intravascular, especialmente después de la primera dosis. Debe ser corregida la depleción de volumen previo a la administración de Telmisartán; Telmisartán debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal que es estrictamente dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Ejem. pacientes con falla cardíaca congestiva severa o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis de la arteria renal). el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperozemia, oliguria y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda; Deberá tenerse precaución cuando se administren concomitantemente Telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, de complementos con potasio, con sustitutos de la sal que contienen potasio o de otros medicamentos que aumenten las concentraciones de potasio (heparina, etcétera) porque pueden dar lugar a un aumento en las concentraciones del potasio sérico; Telmisartán deberá ser utilizado con precaución en los pacientes con patología obstructiva de las vías biliares o con insuficiencia hepática, ya que Telmisartán es eliminado principalmente con la bile y, por lo tanto, se espera que tengan disminución en su eliminación, incrementado significativamente las concentraciones plasmáticas de Telmisartán comparados con los pacientes con función hepática normal. Así es que, en pacientes con insuficiencia hepática la terapia se iniciará con dosis reducidas, luego entonces se ajustará la dosis hasta alcanzar las metas clínicas; Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a tratamientos antihipertensivos que actúan mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, por lo que este medicamento no es recomendable en estos casos; Se recomiendan precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones secundarias del medicamento listados abajo se han acumulado de los estudios clínicos en pacientes tratados para hipertensión y de estudios posteriores a la comercialización (fase IV). El listado también toma en cuenta eventos adversos serios y eventos adversos que llevan a suspender el tratamiento que se reportaron en tres estudios clínicos de largo plazo que incluyeron 21,642 pacientes tratados con telmisartán para prevención de movilidad y mortalidad cardiovascular, por más de seis años; Infecciones: Infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores; Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad; Alteraciones oftálmicas: Desórdenes de la visión; Alteraciones laberínticas y del oído: Vértigo; Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, trastornos gástricos; Alteraciones de la piel y del tejido celular subcutáneo: Eccema, sudoración incrementada; Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y del tejido conectivo: Artralgias, migrañas, dolor lumbar, calambres en piernas o dolor de miembros inferiores y síntomas tipo tendinitis; Ataque al estado general: Dolor precardial, síntomas tipo influenza. Además, se han reportado en la fase de post-comercialización de Telmisartán (cuya frecuencia de estos efectos es desconocida): eritema, prurito, síncope/débil, insomnio, depresión, vómito, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) bradicardia, taquicardia, función hepática anormal/desorden de hígado, insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipercalcemia, disnea, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, astenia y falta de eficacia, han sido reportados. Como sucede con la administración de otros antagonistas de la angiotensina II, se han reportado casos aislados de angioedema, urticaria y otros eventos relacionados. Sea han reportado con poca frecuencia: descenso en la hemoglobina o un incremento del ácido úrico. También, se ha observado un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% en algunos casos), por lo que debe considerarse el monitoreo de éstos. Se han reportado elevaciones sucesionales como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otros interacciones que sean de trascendencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% en algunos casos), por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes en estos casos. El tratamiento con AINEs (incluyendo ASA en dosis > 3 g/día e inhibidores COX-2) es asociado con insuficiencia renal aguda potencial en pacientes que son deshidratados. Los pacientes que reciben AINEs y Telmisartán deben ser hidratados adecuadamente y ser monitoreado su función renal desde el inicio del tratamiento combinado; Han sido reportados durante el tratamiento combinado con AINEs, un efecto reducido de fármacos antihipertensivos como Telmisartán por inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras pueden presentarse efectos sinérgicos con compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina como Telmisartán. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, mutagénico o carcinogénico. **DOSIS VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral; Telmisartán puede ser administrado antes o después de los alimentos. Dosis recomendada: 40mg a 80mg una vez al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis de 20mg. Puede incrementarse la dosis hasta 80mg/día en los casos en que no se obtenga la disminución esperada de la presión arterial. Cuando se considere un incremento de dosificación se debe tomar en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se obtiene generalmente tras 4 a 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Pacientes con hipertensión severa: se han utilizado dosificaciones superiores a 160 mg solo o en combinación con 12.5mg a 25mg de hidroclorotiazida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia@liomont.com.mx. Hecho en México por LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C. V. Adolfo López Mateos No.68. Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México © Marca registrada Reg. Núm. 309M2014 SSA IV No. de Aviso: 153300202C172



Plan de trabajo de la Mesa Directiva del CMIM, 2016

Work plan of the CMIM directive board, 2016

Dr. Jorge Aldrete-Velasco

Presidente del CMIM, 2015-2016.

Sólo sabiendo de dónde venimos sabremos hacia dónde vamos. Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos. Pero hay los que luchan toda la vida, éstos son los imprescindibles. Con esta frase de Bertolt Brecht detallo que somos sólo un Colegio, formado por hombres y mujeres que han luchado durante los últimos 41 años, el cual tuvo su origen en la Asociación de Medicina Interna de México que se fundó en 1974 con 75 socios, quienes iniciaron los trabajos para organizar la Primera Reunión Nacional de Medicina Interna en Ixtapan de la Sal, Estado de México.

El futuro de la Medicina Interna sólo podrá ser forjado pensando diferente, rompiendo los paradigmas y trabajando juntos con la visión común de afrontar los más arduos desafíos que se presenten ante nosotros. El plan de trabajo contemplado para el año 2016 incluye 8 ejes:

1. Eje académico

- a. **Curso Internacional de Medicina Interna** en la ciudad de Puebla (15 a 18 de junio) con 1,400 asistentes.
- b. **Congreso Nacional de Medicina Interna** en la ciudad de Querétaro (16 a 19 de noviembre) con 4,000 asistentes

c. **13° Curso y 15° Congreso Nacional en Medicina General** en colaboración con CONAMEGE, donde el CMIM coordinará los temas de MI. Se realizará en Puebla, Pue., del 2 al 4 de junio con 1,400 asistentes.

d. **Cursos regionales:** Tampico, Tamaulipas (26 a 28 de mayo) y Morelia, Michoacán (8 a 10 de septiembre)

e. Sesiones mensuales

Enero:	Gastroenterología
Febrero:	Neumología
Marzo:	Cardiología
Abril:	Infectología
Mayo:	Nefrología
Junio:	Geriatría
Julio:	Urgencias médicas
Agosto:	Endocrinología
Septiembre:	Dermatología
Octubre:	Psiquiatría/Neurología
Noviembre:	Ética médica

Se regresará a las bases y origen de nuestra especialidad, permitiendo que los colegiados participen en actividades que fomenten las habilidades clínicas y de procedimientos médicos que diferenciaban al médico internista hasta hace algunos años. Además, se trabajará con los residentes de Medicina Interna y especialidades afines, convocándolos a participar en las actividades académicas del Colegio desde el primer



año de la residencia, manteniendo una intensa comunicación con los encargados de cursos de posgrado para que las actividades y planes académicos del Colegio estén vinculados con los planes de estudio de la especialidad.

Se pretenderá que el CMIM participe en consensos de los grandes problemas en salud (enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, cáncer, etc.), evaluando la posibilidad de que los mismos sean coordinados por miembros del Consejo Consultivo, dando participación en ellos a miembros de los diferentes estados de la República, publicando los resultados en la Revista del CMIM y presentándolos en diferentes foros nacionales e internacionales.

Se brindará apoyo a las filiales para sus reuniones académicas mensuales y los cursos locales que realicen.

2. Eje de trabajo hacia medicina general y otras especialidades médicas

Se trabajará de manera estrecha con otras Sociedades y Colegios médicos, entre ellos: CONAMEGE (para Medicina General) y con la Sociedad Mexicana de Gastroenterología, Asociación Psiquiátrica Mexicana, Instituto Nacional de Cancerología, Sociedad Mexicana de Cardiología, Sociedad Mexicana de Cardiología Intervencionista, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna, CENETEC, etc.

3. Eje Institucional

Se tratará de restaurar la identidad y relación de internista (colegiado y no colegiado) con el CMIM. Se revisarán, de manera general, las funciones establecidas por cada Secretaría en Reglamento y Estatutos, adaptándolos a las necesidades actuales del CMIM: Además, se

reactivará y revisará el trabajo de las comisiones del CMIM.

4. Eje de trabajo administrativo

Se transparentará la administración de los recursos del CMIM, en donde toda inversión o gasto que se realice sea conocido en detalle por los colegiados y que pueda medirse el impacto favorable (económico y académico) que para el CMIM tengan dichas actividades. Para ello se realizará una administración por proyectos, en donde la Mesa Directiva en turno asigne presupuestos a sus diversas actividades académicas anuales y que dichos presupuestos no sufran desviaciones, realizando una adecuada planeación con un año de anticipación realizando un trabajo intenso y estrecho con las filiales y la Secretaría de actividades científicas.

Toda participación de los miembros de la Mesa Directiva en actividades académicas en el extranjero deberá tener una clara justificación académica y un objetivo benéfico para el CMIM y sus colegiados, para lo cual el miembro de la Mesa que participe en dichas actividades deberá presentar una carta de intención y objetivos antes de dicho viaje y una carta de resultados y compromisos al término del mismo.

5. Eje de altruismo social y comunitario

Se retomarán las actividades de trabajo y educación comunitaria altruistas, mismas que están plasmadas en los Estatutos originales del CMIM, entre las que destacan campañas de detección y concientización sobre enfermedades crónicas no transmisibles. Además, se trabajará con Federaciones de pacientes y ONG sobre actividades de fomento a la salud.

6. Eje de comunicación

Se hará todo lo posible para que el CMIM vuelva a ser una Hermandad de educación y servicio.



Para ello se realizará un trabajo estrecho con los colegiados de todo el país, con particular interés en actividades destinadas a reactivar y reincorporar a todas las filiales, mejorando la forma y diversificación de las vías de comunicación con los colegiados.

7. Eje familiar

Se fomentará en el Curso Internacional y en el Congreso Nacional, el carácter de reunión familiar, para lo que se incluirá un programa de actividades sociales para familiares y acompañantes durante los eventos.

8. Eje de seguridad social para el internista

Se revisarán aspectos sobre la problemática legal del internista: laboral (institucional) y personal (práctica privada) con acciones preventivas y resolutivas

Se buscarán apoyos para internistas: educacionales, fiscales, solidarios (enfermedad/despido).

Decía Marie Curie que no podemos pretender

construir un mundo mejor sin mejorar a los individuos. "Todos debemos esforzarnos por nuestra propia superación y al mismo tiempo, compartir una responsabilidad común por toda la humanidad". Para ello, deberemos consolidar nuestra fuerza como gremio.

Espero que la convivencia científica y social que se obtenga durante los días de las diferentes actividades académicas que se realicen en el año venidero, sirva para fortalecer la imagen de nuestra especialidad ante la sociedad actual, brindando al internista las herramientas necesarias para aplicar todo lo aprendido, que será el resultado del esfuerzo constante de profesionistas entregados a esta tarea.

Los invito a que sigamos en la búsqueda del conocimiento para ser líderes absolutos y definitivos en un área tan compleja del saber humano. Deseo que los resultados personales y colectivos que se obtengan de este arduo trabajo nos hagan mejores profesionistas y excelentes seres humanos.

Un Colegio, una Mesa, un proyecto.

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914





¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos?*

Héctor Manuel Gómez-Vázquez

Internista certificado. Miembro del CMIM.

RESUMEN

Objetivo: medir qué porcentaje de pacientes tiene un QTc > 450, es decir, prolongado.

Material y método: estudio observacional prospectivo en el que se efectuó electrocardiograma y cálculo de fórmula de QTc corregido por fórmula de Bazett en 150 pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna mayores de 40 años, en los que el clínico encontrara cualquier indicación para tomar un trazo de electrocardiograma.

Resultados: en 150 pacientes consecutivos se encontró un promedio de QTc de 425.69, límites: 357-511 y distribución normal; 20 pacientes (13%) tuvieron un QTc igual o superior a 450.

Conclusiones: debido a que se encontró un QTc prolongado en 13% de los pacientes consecutivos, estables de consulta, se concluye que debemos medir el intervalo siempre antes de recetar azitromicina o claritromicina, aunque el riesgo por cada oportunidad de prescripción sea bajo.

Palabras clave: QTc prolongado, macrólidos.

Should QTc be measured before prescribing macrolides?

ABSTRACT

Objective: To measure what percentage of patients has a QTc > 450, it means, prolonged.

Material and method: An observational, prospective study in which an electrocardiogram and formula of QTc were done by Bazett formula in 150 consecutive patients of Internal Medicine consultation, older than 40 years, in which physician found any indication to perform a ECG tracing.

Results: In 15 consecutive patients it was found a mean QTc of 425.69, range: 357-511 and normal distribution, 20 patients (13%) had a QTc \geq 450.

Conclusions: Due to it was found a prolonged QTc in 13% of consecutive stable patients, it is concluded that we always should measure the interval before prescribing azithromycin or clarithromycin, although the risk for each opportunity of prescription is low.

Key words: prolonged QTc, macrolides.

* Presentado como póster en el congreso de Medicina Interna de 2014.

Recibido: 19 de junio 2015

Aceptado: 27 de agosto 2015

Correspondencia

Dr. Héctor Manuel Gómez Vázquez
docgomezvazquez@hotmail.com
filosofando2014@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Vázquez HM. ¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos? Med Int Méx 2015;31:645-649.

ANTECEDENTES

Varias razones hacen que los macrólidos –vg: azitromicina, claritromicina, eritromicina– sean medicamentos muy atractivos para tratar las infecciones respiratorias. Entre ellas podríamos enumerar que se reporta menor mortalidad al tratar neumonía “de acuerdo con las guías” prescribiendo macrólidos en comparación con quinolonas.¹ La disminución de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica al dar una dosis diaria de azitromicina,² su inclusión en guías como las canadienses para tratar neumonía que establecen la administración de azitromicina sola en casos leves y agregar betalactámicos en casos moderados a severos,³ sus efectos inmunomoduladores⁴ y que el espectro que cubren parece ideal por sí mismos o agregados a betalactámicos. Mortensen,⁵ en junio de 2014, reportó una mortalidad menor a 90 días en ancianos hospitalizados con neumonía al incluir azitromicina en el esquema de tratamiento.

Sin embargo, existen riesgos al prescribirlos en pacientes con varias enfermedades que frecuentemente atiende el internista,^{6,7} por lo que se recomienda evitar su administración si hay frecuencia cardíaca >100 o QTc > 450 .

Al ser los macrólidos medicamentos de administración frecuente, surge la pregunta de si se debe tomar un trazo de electrocardiograma antes de prescribirlos.

Ahora bien: ¿es frecuente que los pacientes que usualmente atendemos los internistas tengan el QTc superior a 450? Si es raro encontrarlo tendría poco caso medirlo; de ser muy frecuente o si el riesgo es alto, estaríamos obligarlos a tomar un trazo siempre antes de llenar la receta.

El objetivo de este estudio es medir qué porcentaje de 150 pacientes consecutivos atendidos en

la consulta externa de Medicina Interna habitual, mayores de 40 años, tiene un QTc >450 , es decir, prolongado.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional prospectivo en el que se efectuó electrocardiograma y cálculo de fórmula de QT corregido por fórmula de Bazett en 150 pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna mayores de 40 años (media de 68, límites: 49-92), 58% mujeres, en los que el clínico encontrara cualquier indicación para tomar un trazo. La compilación de los datos se hizo en Excel y los cálculos, en Excel e IBM SPSS Statistics. Se analizaron curvas de dispersión totales y por sexo y edad con líneas de tendencias, coeficiente de correlación de Pearson edad/QTc, promedios, mediana y frecuencia por histogramas.

RESULTADOS

En 150 pacientes consecutivos se encontró un promedio de QTc de 425.69, límites: 357-511 y distribución normal (Cuadro 1 y Figura 1); 20 pacientes (13%) tuvieron un QTc igual o superior a 450.

Cuadro 1. Distribución del QTc

N	Válidos Perdidos	150 0
Media		425.697
Mediana		423.710
Moda		410.1
Desv. típ.		26.0075
Variancia		676.389
Rango		154.4
Mínimo		357.0
Máximo		511.5
Suma		63854.5
Percentiles	10	395.636

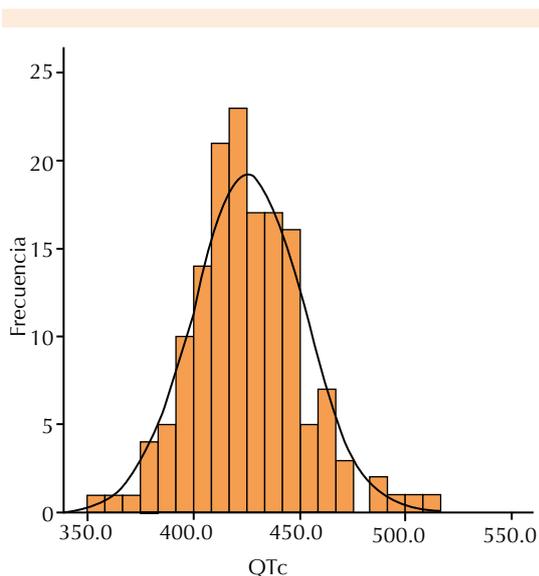


Figura 1. Distribución por QT.

DISCUSIÓN

Si 13% de los pacientes habituales de consulta tienen QTc elevado, la discusión tendría que ser si hay suficiente razón actual para considerar a los macrólidos medicamentos que impliquen riesgo cardiovascular. Los macrólidos prolongan el intervalo QTc bloqueando el canal de potasio (*HERG channel*) con un riesgo incrementado de torsade de pointes y potencialmente fibrilación ventricular y muerte súbita.^{7,8} Las guías,⁹ por ejemplo, apuntan que el tratamiento de profilaxis a largo plazo no se recomienda por un equilibrio desfavorable entre beneficios y efectos indeseables. En el estudio reciente de tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad¹⁰ por intención de tratar, la muerte a 90 días fue superior 1.9% en el grupo tratado con macrólidos, sin alcanzar significación estadística, pero sin beneficio contra betalactámicos solos.

Durante 2011, aproximadamente 40.3 millones de personas en Estados Unidos recibieron azitromicina, de acuerdo con datos de IMS Health

–compañía de información y tecnología en la salud–. En ese año la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó etiquetas acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares asociadas, la temida torsade de pointes. Se aconsejó evitar su administración en pacientes con factores de riesgo, como prolongación del intervalo QT, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia y consumo de antiarrítmicos.

Calcularon que por cada 21,000 prescripciones de azitromicina ocurriría una muerte, en comparación con amoxicilina (es decir, el riesgo por prescripción es muy bajo). Tal riesgo de mortalidad “en exceso” se encontraba en los días 1 a 5 del tratamiento, reflejando la típica duración del tratamiento y las máximas concentraciones séricas esperadas.^{6,7} Este efecto de daño no lo confirmó Svanström¹¹ en el registro nacional danés con igual mortalidad cardiovascular entre azitromicina y penicilina V e, incluso, en el estudio observacional canadiense de 2,973 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se encontró menor mortalidad a 30 días en pacientes que recibieron macrólidos, comparados con quienes recibieron fluoroquinolonas con riesgo ajustado de 0.28, intervalo de confianza de 95%.¹

Es decir, no hay consenso en el riesgo, pero el estudio de profilaxis con azitromicina incluyó precauciones: los pacientes aptos para recibirla de manera prolongada debían ser sujetos con antecedente de más de dos exacerbaciones en el último año, con apego a la medicación indicada, con un pulso menor a 100 por minuto e intervalo QTc <450 mseg, transferasas <3 el límite normal, sin trastornos auditivos o fármacos de interacción (por ejemplo, estatinas, amiodarona, warfarina), cultivos negativos a micobacteria y libres de enfermedad cardiovascular.¹²

Otra precaución dentro del paquete de la azitromicina es infundir lentamente, en una hora al menos, para evitar pico de concentración.

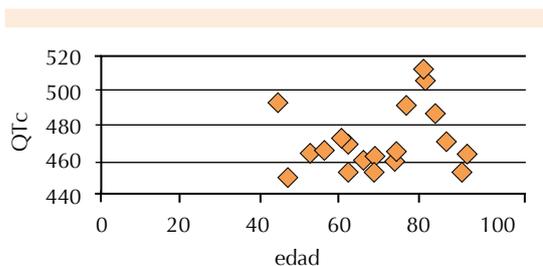


Figura 2. Relación de edad en los pacientes con QTc prolongado.

Estos medicamentos tienen un perfil farmacológico complejo,¹³ por decir lo menos, debido a la estimulación de receptores de motilidad gástrica, su potencial arritmogénico y de interacción medicamentosa. Así que para algunos autores,¹⁴ dejando atrás el eufemismo, las guías deben cambiar y dejar de considerarlos de elección libre en el tratamiento comunitario de las infecciones respiratorias.

No se encontró correlación entre edad y QTc (índice de Pearson de -0.018) y los pacientes con QTc prolongado tampoco se caracterizan por edad avanzada, por lo que no se podría concluir que se reserve la medición del QTc a ciertas edades.

CONCLUSIONES

De acuerdo con las guías y la evidencia presentada (que incluso es conflictiva) y debido a que se encontró un QTc prolongado en 13% de los pacientes consecutivos, estables de consulta, se concluye que debemos medir el intervalo siempre antes de recetar azitromicina o claritromicina, aunque el riesgo por cada oportunidad de prescripción sea bajo.

Este mismo riesgo bajo hace que nos pudiéramos olvidar del mismo QT y su relación con arritmias al evaluar pacientes que serán operados o que reciben múltiples medicamentos.

Un refinamiento constante de nuestra calidad de atención puede venir de mediciones sencillas compiladas en bases de datos de la consulta, a fin de conocer nuestra realidad cotidiana y, sobre todo, cuidar de nuestros pacientes.

¿Cambiará en algo la prescripción de macrólidos por el internista después de este reporte y revisión?

El internista es el médico que por hábito cuida a su paciente.

REFERENCIAS

1. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, et al. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med* 2012;106:451-458.
2. Albert R, Connett J, Bailey W, Casaburi R, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
3. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, CAP Working Group. Summary of the Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2000;7:371-382.
4. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
5. Mortensen EM, Halm EA, Pugh M, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014;311:2199-2298.
6. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2014;368:1665-1668.
7. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-1890.
8. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
9. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:894-942.
10. Postma DF, Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312-1323.



11. Svanström HM, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368:1704-1712.
12. Wenzel RP, Fowler AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:340-347.
13. Abu-Gharbieh E, Vasina V, Poluzzi E, De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacol Res* 2004;50:211-222.
14. Kertland H. Should azithromycin no longer be considered a drug of choice for community-acquired pneumonia because of its potential to cause cardiovascular death? *Can J Hosp Pharm* 2013;66:328-331.
15. Wenzel RP, Fowler A, Edmond M. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:340-347.
16. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-1147.
17. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:331-350.
18. Milstone A. Use of azithromycin in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:515-520.
19. Barbara AL, David NJ. Drugs and the QT interval — Caveat Doctor. *N Engl J Med* 2004;351:1053-1056.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad renal crónica es un problema de salud pública, su manifestación más grave, la insuficiencia renal crónica terminal, subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, tiene incidencia y prevalencia crecientes desde hace dos décadas. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares. El trastorno mineral y óseo es una manifestación común de la enfermedad renal crónica y contribuye al alto riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. El diagnóstico definitivo se basa en el análisis histológico (histomorfométrico) de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y en las concentraciones de los marcadores de laboratorio subrogados. De estos diversos marcadores, la hormona paratiroidea (PTH) es la más sensible y actualmente se utiliza con frecuencia. Se propone un enfoque alternativo o complementario usando fosfatasa alcalina, que está directamente relacionada con el recambio óseo y refleja la histomorfometría ósea. La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a considerar opciones de valoración más económicas y efectivas.

Objetivo: evaluar si la determinación de fosfatasa alcalina puede funcionar como marcador paralelo a la PTH en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica.

Material y método: estudio transversal, analítico y de correlación, en el que se revisaron expedientes clínicos de pacientes del servicio de Medicina Interna de dos hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal que tuvieran el diagnóstico de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros del laboratorio: determinación sérica de glucosa, creatinina, BUN, urea, hemoglobina, paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y se determinó el producto calcio/fósforo. Se realizó una sola revisión del expediente buscando como punto final si había correlación entre la elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona y como punto secundario si ésta podía ser de utilidad como marcador alternativo para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica. Se realizó la correlación entre el valor sérico de PTH y fosfatasa alcalina; se aplicó regresión lineal y se comprobó mediante correlación de Pearson para ambas, con el objetivo de determinar si existe relación directa entre ellas, obteniéndose la correlación y la significación.

Resultados: el promedio de PTH y fosfatasa alcalina fue 1,599 y 621, respectivamente, encontrándose que la correlación entre PTH y fosfatasa alcalina es estadísticamente significativa (con índice de correlación de

Ariana Román-Flores¹
Alberto Melchor-López⁴
Saúl Huerta-Ramírez²
Fidel Cerda-Téllez⁴
Paola Denise Elizalde-Hernández⁵
Adriana González-Andujo¹
Elizabeth Valdés-Solís³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito de Medicina Interna.

³ Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

⁴ Médico adscrito de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

⁵ Residente de primer año de Dermatología, Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Recibido: 23 de junio 2015

Aceptado: 25 de agosto 2015

Correspondencia

Dra. Ariana Román Flores
Talara 154
07840 México, DF
ariroman26@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Román-Flores A, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F y col. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. Med Int Méx 2015;31:650-659.



0.27 y p menor a 0.001), además, se observó que por cada unidad de PTH la fosfatasa alcalina aumenta 56 unidades.

Conclusiones: la determinación de la fosfatasa alcalina se puede utilizar como alternativa en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal, porque es un recurso asequible para los pacientes.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, alteraciones del metabolismo óseo mineral, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina.

Use of alkaline phosphatase as alternative marker to parathyroid hormone in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem, the most serious manifestation of CKD, subsidiary chronic renal disease on dialysis therapy or kidney transplantation, has an incidence and prevalence increasing for two decades. These patients are at high cardiovascular risk and suffer morbidity and mortality from cardiovascular events. The mineral and bone disorder (MBD) is a common manifestation of CKD and contributes to the high risk of fractures and cardiovascular mortality in these patients. Definitive diagnosis is based on histological (histomorphometric) analysis of bone biopsy material with the support of radiological changes and changes in levels of surrogate markers laboratory. Of these various markers, parathyroid hormone (PTH) has been considered to be the most sensitive and is currently the most commonly used. An alternative or complementary approach using alkaline phosphatase (ALP), which is directly related to bone turnover is proposed, reflecting bone histomorphometry. The limitation of laboratory studies in various hospitals for diagnosis leads us to value cheaper and more effective options of assessment.

Objective: To assess whether the determination of alkaline phosphatase can function as parallel marker to PTH in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease.

Material and method: A cross-sectional study and analytical correlation was done with clinical records of patients of internal medicine hospital health secretary of Mexico City, having the diagnosis of chronic kidney disease who were on replacement therapy in renal function. It was considered the following laboratory parameters: serum glucose determination, creatinine, BUN, urea, hemoglobin, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus and calcium/phosphorus product was determined. One review of the record was made seeking as the end point if there was a correlation between elevated alkaline

phosphatase and parathyroid hormone and as a secondary point if it can be useful as an alternative marker for diagnosis of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic disease was made. Correlation between serum PTH and alkaline phosphatase value where linear regression was applied and tested using Pearson correlation for both, in order to determine whether there is a direct relationship between them, yielding correlation and significance was conducted.

Results: The average PTH and alkaline phosphatase were 1,599 and 621, respectively; correlation between PTH and alkaline phosphatase was statistically significant (with a correlation index of 0.27 and p less than 0.001); it was also showed that for every unit of PTH, alkaline phosphatase increased 56 units.

Conclusions: The determination of alkaline phosphatase can be used as an alternative in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in CKD patients on peritoneal dialysis, since it is an affordable resource for patients.

Key words: chronic kidney disease, disorders of bone mineral metabolism, parathyroid hormone, alkaline phosphatase.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es una de las enfermedades de mayor repercusión en todo el mundo y, dada la inversión de la pirámide poblacional, se espera un incremento de las enfermedades crónico-degenerativas en los próximos años. El tratamiento de la enfermedad renal crónica a largo plazo requerirá diálisis (ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal) y en nuestro medio el método más utilizado y al que la mayor parte de nuestros pacientes tiene acceso es la diálisis peritoneal. Asimismo, estos pacientes tienen riesgo cardiovascular elevado y sufren morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tengan un efecto mayor en la salud.

Las complicaciones del paciente renal crónico son diversas, en un artículo de revisión de las complicaciones de la enfermedad renal crónica de 2005 y 2008 se mencionan principalmen-

te alteraciones del metabolismo óseo, como hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, anemia, dislipidemia y aumento del riesgo cardiovascular. Respecto de este último, en el trabajo de Foley (2007) se menciona que se encuentra un incremento en el riesgo cardiovascular si se asocia enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y alteraciones infecciosas, de ello se obtienen datos estadísticos en los que se relaciona directamente con aumento de la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus concomitante.

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral representan una complicación grave relacionada con la enfermedad renal crónica. El enfoque dado a esa enfermedad ha evolucionado desde finales del siglo XIX, cuando se hizo la primera asociación entre raquitismo y albuminuria en el primer volumen de *The Lancet*, en 1883, hasta el concepto tradicional de osteodistrofia renal en 1943, y mantenido hasta la definición actual en que la osteodistrofia renal representa



sólo una alteración morfológica en pacientes con enfermedad renal crónica. De este modo, enfermedad renal crónica-metabolismo óseo mineral (o enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo) se define como un trastorno sistémico del metabolismo óseo y mineral debido a la enfermedad renal crónica que se pone de manifiesto por una o por la combinación de: a) alteraciones en el metabolismo del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) o vitamina D; b) anormalidades en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fortaleza óseos y c) calcificaciones vasculares u otros tejidos blandos. La importancia de este carácter sistémico radica en que, en su conjunto, estas alteraciones están estrechamente asociadas con fracturas y parecen contribuir de modo importante al incremento desproporcionado del riesgo cardiovascular y la mortalidad global que tienen los pacientes con enfermedad renal crónica en relación con la población general.

Estas complicaciones culminan en dolor óseo crónico, debilidad muscular, prurito, calcificaciones (calcifilaxia ocular, cutánea, en articulaciones, cardiovascular) que deterioran la calidad de vida e incrementan el riesgo cardiovascular y con ello la mortalidad. De ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento oportunos.

La mortalidad global y cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica es mucho mayor, sin tratamientos efectivos actuales obvios. El trastorno mineral y óseo es una manifestación común de la enfermedad renal crónica y contribuye al alto riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Tradicionalmente, el tratamiento clínico de la enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo se centró en la atenuación del hiperparatiroidismo secundario debido a la activación renal de la vitamina D y la retención de fosfato, aunque recientemente formas adinámicas de la enfermedad ósea renal se han vuelto más frecuentes.

Los métodos diagnósticos de las alteraciones del metabolismo óseo son: determinación de hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo. La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a considerar opciones de valoración más económicas y efectivas.

El diagnóstico definitivo se basa en el análisis histológico (histomorfométrico) de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y en las concentraciones de los marcadores de laboratorio subrogados. De estos diversos marcadores, la hormona paratiroidea (PTH) es la más sensible y actualmente se utiliza con mayor frecuencia. Se propone un enfoque alternativo o complementario usando fosfatasa alcalina, que está directamente relacionada con el recambio óseo y refleja la histomorfometría ósea.

En la actualidad, el proceso de calcificación vascular no obedece sólo al depósito pasivo de calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxapatita en el vaso, sino también a la transformación de las células musculares lisas vasculares en auténticos osteoblastos.

La enfermedad ósea de los pacientes en diálisis se debe principalmente al efecto del hiperparatiroidismo secundario. Ésta aparece en la mayoría de los pacientes cuando la tasa de filtración glomerular disminuye por debajo de 50-70 mL/min; entre las causas del hipoparatiroidismo están la hipocalcemia, la disminución de las concentraciones de calcitriol y la retención de fosfato.

Los pacientes en diálisis padecen resistencia ósea a la acción de la PTH, por lo que necesitan valores mayores de esta hormona para conseguir el remodelado óseo normal y, como consecuencia, los pacientes con tratamiento sustitutivo en diálisis se encuentran con concentraciones de PTH crónicamente elevadas y llegan a padecer

osteítis fibrosa (enfermedad ósea de alto remodelado o dinámica).

El 80% de la población que padece enfermedad renal crónica tiene alteraciones del metabolismo óseo mineral; sin embargo, no hay estudios que proporcionen datos exactos; asimismo, pocas instituciones en México cuentan con los recursos necesarios para determinar concentraciones séricas de hormona paratiroidea para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario; por tanto, se propone la determinación de fosfatasa alcalina como marcador alternativo cuando no sea posible la determinación de PTH.

Las manifestaciones clínicas de las alteraciones del metabolismo óseo son diversas, como la enfermedad ósea adinámica y dinámica, estas alteraciones son un trastorno sistémico que se caracteriza por anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, que, más allá de producir alteraciones esqueléticas, se relacionan también con la aparición de calcificaciones cardiovasculares o en otros tejidos blandos que se vinculan con la enfermedad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Diferentes estudios han demostrado un incremento de la mortalidad en pacientes con concentraciones alteradas de PTH, ya sean altas o bajas; sin embargo, no hay una relación causal directa e inequívoca entre la PTH y las lesiones cardiovasculares, aunque la PTH clásicamente se ha relacionado con diversos efectos sistémicos más allá del metabolismo óseo.

Se menciona que es un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis, mas no en diálisis peritoneal. Recientemente se describió la asociación independiente de concentraciones >120 U/L con calcificación coronaria.

El objetivo de este artículo es evaluar si la determinación de fosfatasa alcalina puede funcionar

como marcador paralelo a la PTH en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico y de correlación, en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes del servicio de Medicina Interna de dos hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, que tuvieran el diagnóstico de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros de laboratorio: determinación sérica de glucosa, creatinina, BUN, urea, hemoglobina, paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y se determinó el producto calcio/fósforo. Se realizó una sola revisión del expediente buscando como punto final si había correlación entre la elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona y, como punto secundario, si ésta podía ser de utilidad como marcador alternativo para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica.

La consulta de expedientes se realizó de noviembre de 2014 a enero de 2015.

Criterios de inclusión: expedientes de pacientes con edad de 18 a 65 años, diagnóstico de enfermedad renal crónica, diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario (con valores registrados de PTH), pacientes sin tratamiento con quelantes del calcio.

Criterios de no inclusión: antecedentes por historia clínica y lectura de expediente de vasculitis o neoplasias, pacientes en tratamiento con quelantes de calcio, otras causas de incremento de fosfatasa alcalina, fracturas patológicas, enfermedad biliar.

Criterios de eliminación: expediente incompleto, pérdida del expediente.



Análisis estadístico

Se realizó un estudio transversal analítico y de correlación. En la estadística descriptiva realizamos el cálculo de porcentajes para variables nominales y se calcularon medias o medianas para las variables numéricas, según correspondiera a cada una de ellas, utilizando el programa STATA versión 11.2.

Se realizó la correlación entre el valor sérico de PTH y fosfatasa alcalina en la que se aplicó regresión lineal y se comprobó mediante correlación de Pearson para ambas, con el objetivo de determinar si existe relación directa entre ellas, obteniéndose la correlación y la significación.

RESULTADOS

Los resultados estadísticos de las variables se muestran en los Cuadros 1 a 3.

En este estudio de correlación de PTH con fosfatasa alcalina mediante regresión lineal, el coeficiente de regresión fue de 0.27 con valor de p menor a 0.001 (Figura 1).

Cuadro 1. Estadística descriptiva. Variables nominales

Género		
Variable	Núm.	(%)
Hombre	118	(48)
Mujer	127	(52)
Diabetes mellitus 2		
Variable	Núm.	(%)
Presente	128	(52)
Ausente	117	(48)
Hipertensión arterial		
Variable	Núm.	(%)
Presente	138	(56)
Ausente	107	(44)
Tasa de filtrado glomerular		
Variable	Núm.	(%)
- 5	49	(20)
+ 5	196	(80)

Cuadro 2. Estadística descriptiva. Variables numéricas de distribución normal

Variable	Media ± desviación estándar
Tasa de filtrado glomerular	8.33±2.85
Urea	207.03±46.44
Hemoglobina	8.49±0.827
PTH	1,599.75±400.79
Calcio	9.01±0.521
Fósforo	4.84±0.620
Producto calcio/fósforo	43.64±6.32

Cuadro 3. Estadística descriptiva. Variables numéricas de distribución no paramétrica

Variable	Mediana	P 25/75
Edad	41.86	13/22
Glucosa	118	90/187
Creatinina	200	178/245
BUN	103	92/130
Fosfatasa alcalina	621	489/798

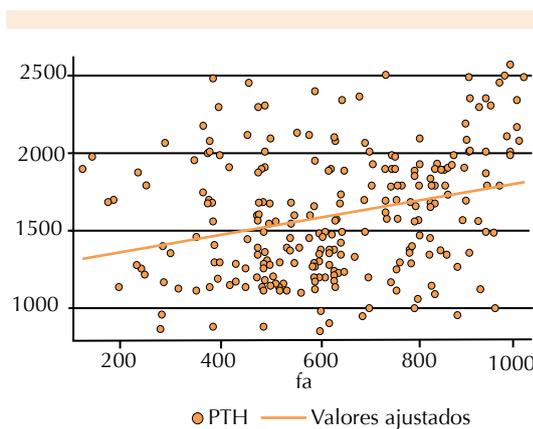


Figura 1. Gráfica de correlación de PTH contra fosfatasa alcalina.

No hubo correlación entre la determinación del producto Ca/P y las concentraciones séricas de PTH porque su índice de correlación fue -.05 con valor de p 0.38 (Figura 2).

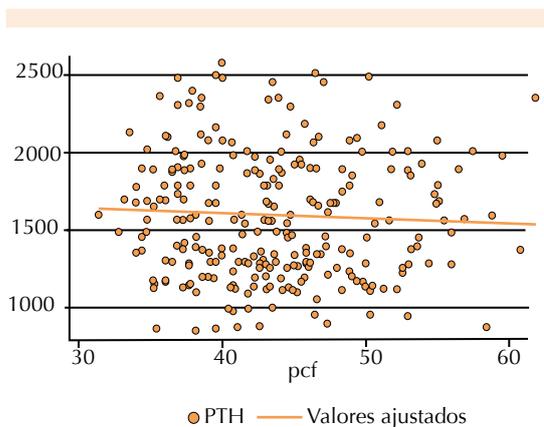


Figura 2. Gráfica de correlación entre PTH y producto calcio/fósforo.

De la misma manera, se buscó la correlación entre la determinación del producto Ca/P y concentraciones séricas de fosfatasa alcalina en las que no hubo correlación entre ambos con índice de -0.07 y valor de p 0.21 .

No hubo correlación entre las cifras de hemoglobina y la determinación de fosfatasa alcalina sérica. Tampoco hubo correlación entre la determinación de creatinina y las concentraciones de PTH porque tuvieron un índice de correlación de $.04$ y valor de p 0.45 .

No se encontró correlación entre la tasa de filtrado glomerular y la determinación sérica de PTH y ésta posiblemente está asociada con el tratamiento dialítico y el estado de nutrición del paciente.

Se buscó asociación entre la edad y la determinación sérica de PTH, con índice de correlación de 0.04 y valor de p 0.53 (Cuadro 4).

Se encontró que tener diabetes mellitus no influye en la determinación sérica de PTH, con valor de p 0.4 . No hubo diferencia en las concentraciones de PTH y la existencia de hipertensión

Cuadro 4. Correlaciones con PTH

Variable	Correlación	p
Fosfatasa alcalina	0.27	0.001
Producto calcio/fósforo	-0.05	0.38
Creatinina	0.04	0.45
Glucosa	0	0.94
Edad	0.04	0.53

arterial sistémica, con valor de p 0.53 . Tampoco hubo asociación entre la determinación de PTH y el género con valor de p 0.58 (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

Los trastornos del metabolismo óseo mineral influyen de manera importante en la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica y ésta es mucho mayor sin tratamientos efectivos actuales. Este trastorno contribuye a mortalidad cardiovascular alta en estos pacientes. Por ello es importante realizar un diagnóstico oportuno.

En este estudio se evaluó la determinación, las concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) de pacientes con enfermedad renal crónica, así como las concentraciones de fosfatasa alcalina (FA), y si existe correlación entre éstos para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

Cuadro 5. Asociación con PTH

Variable	Promedio \pm desviación estándar	p
Género		
Mujer	1,586 \pm 385	0.58
Hombre	1,614 \pm 407	0.58
Con diabetes mellitus 2	1,620 \pm 440	0.4
Sin diabetes mellitus 2	1,577 \pm 380	0.4
Con hipertensión arterial sistémica	1,613 \pm 436	0.53
Sin hipertensión arterial sistémica	1,581 \pm 350	0.53



La determinación de hormona paratiroidea es el patrón de referencia para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario, pero existen otros marcadores que están relacionados con la enfermedad renal crónica, entre los que destacan las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina. Desde hace varios años se ha insistido en el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica, que está directamente relacionado con las alteraciones del metabolismo óseo mineral y que sobrevienen a pesar de tener concentraciones séricas de calcio y fósforo en parámetros normales y aun cuando los pacientes están en adecuado tratamiento dialítico. En este estudio se encontró correlación positiva entre la determinación de PTH y las concentraciones séricas de calcio, lo que es esperado en pacientes en tratamiento con quelantes de calcio; sin embargo, ningún paciente de nuestra muestra estaba en tratamiento; esto se puede explicar porque en los pacientes que están en tratamiento dialítico la concentración de calcio de la solución dializante puede modificar las concentraciones séricas de éste.

Los pacientes que están en tratamiento sustitutivo de la función renal, en especial en hemodiálisis, tienen elevaciones de la fosfatasa alcalina y que éstas predisponen a calcificaciones vasculares, pero no se ha hecho hincapié en los pacientes que están en tratamiento sustitutivo en diálisis peritoneal y tampoco se ha mencionado el valor sérico de fosfatasa alcalina que pueda estar asociado con las calcificaciones. En este estudio encontramos que el promedio de PTH y fosfatasa alcalina fue de 1,599 y 621, respectivamente, con correlación entre PTH y fosfatasa alcalina estadísticamente significativa (con índice de correlación de 0.27 y valor de p menor a 0.001); además, se observó que por cada unidad de PTH, la fosfatasa alcalina aumentó 0.56 unidades.

Si bien históricamente se ha utilizado la determinación de producto calcio/fósforo como un

parámetro para el inicio del tratamiento de los trastornos del metabolismo óseo mineral, no existen estudios concluyentes de que éste sea indicador de alteraciones del metabolismo óseo mineral, ni de que sea un parámetro de severidad. En este estudio se observó que no existe una correlación entre la determinación de las concentraciones de PTH y el producto calcio/fósforo (con índice de correlación de -0.05 y valor de p 0.38); asimismo, tampoco se observó correlación entre el producto calcio/fósforo y las concentraciones de fosfatasa alcalina, debido a que las concentraciones de calcio y fósforo medidas de manera aislada no traducen alteraciones del metabolismo óseo mineral y que éstos pueden estar modificados por el estado nutricional del paciente y el tratamiento dialítico.

Se buscó también si existe asociación entre las variables género, edad, glucosa, tasa de filtración glomerular, creatinina, existencia o no de diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial sistémica y no se encontró influencia de ninguna de estas variables en las concentraciones séricas de PTH o fosfatasa alcalina.

Asimismo, es bien conocido que las concentraciones séricas bajas de vitamina D son un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica y que a mayores concentraciones de PTH, hay menor concentración sérica de vitamina D, esto confiere otro factor de riesgo de calcificaciones vasculares; sin embargo, no se ha demostrado que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D esté relacionada con la elevación de la fosfatasa alcalina.

En nuestro estudio demostramos que la elevación de la fosfatasa alcalina sérica se relaciona con la elevación de la PTH y que la determinación de la primera puede utilizarse como marcador alternativo para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario. Debido a que las alteraciones del metabolismo óseo mineral son una serie

de sucesos que involucran a la PTH, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, vitamina D, así como las interacciones entre éstos, y a que en nuestro medio pocos pacientes tienen acceso a determinaciones periódicas de PTH, es necesario buscar marcadores alternativos para diagnosticar hiperparatiroidismo secundario que sean baratos y accesibles para los pacientes.

CONCLUSIONES

La determinación de la fosfatasa alcalina puede utilizarse como alternativa en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal, porque es un recurso asequible para los pacientes.

PERSPECTIVAS

Si bien la fosfatasa alcalina no es el único marcador indirecto de las alteraciones del metabolismo óseo mineral, deben realizarse nuevos estudios que comparen ésta y determinar el valor predictivo positivo para utilizarla como un método diagnóstico; asimismo, deberá determinarse en estudios posteriores cuáles son las concentraciones séricas que confieren mayor riesgo de calcificaciones vasculares o de calcifilaxia.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Cruz E, Elizalde Barrera CI, Lozano Nuevo JJ. Inicio de diálisis en forma temprana posterior a la colocación de catéter blando como factor de riesgo para disfunción y disminución de la efectividad de la diálisis peritoneal. *Med Int Mex* 2010;26:552-560.
- Méndez-Durán A, Méndez-Buena JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A y col. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México.
- Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la peritonitis infecciosa en la diálisis peritoneal crónica en adultos. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
- Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care Clin Office Pract* 2008;35:329-344.
- Pendse S, Singh AK. Complications of chronic kidney disease: anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 2005;89:549-561.
- Griveas I. Comparison of blood and peritoneal lymphocytes from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, asymptomatic and with peritonitis. *Ren Fail* 2006;28:237-239.
- Kir HM. Effects of chronic kidney disease and type of dialysis on serum levels of adiponectin, TNF-alpha and high sensitive C-reactive protein. *Clin Lab* 2012;58:495-500.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2010.
- Foley RN. Infections in patients with chronic kidney disease. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:659-672.
- Sardiwal S, Magnusson P, Goldsmith DJA, Lamb EL. *Am J Kidney Dis* 2013;62:810-822.
- Sayed Ahamed NA, Abdul-Aziz MY, El-Bauomy AA, Salem TS. Parathyroid hormone: effects on glucose homeostasis and insulin sensitivity in chronic renal failure patients on regular hemodialysis. *J Taibah University Medical Sciences* 2008;3:44-54.
- Fukushima N, Suzuki A, Fukushima K, Tanaka Y, et al. Impact of the serum bone-specific alkaline phosphatase level at the initiation of hemodialysis therapy for end-stage renal disease on cardiovascular events. *IJC Metabolic & Endocrine* 2014;4:58-62.
- Tsumura M, Ueno Y, Kinouchi T, Koyama I, Komoda T. Atypical alkaline phosphatase isozymes in serum and urine of patients with renal failure. *Clin Chim Acta* 2001;312:169-178.
- Delanaye P, Dubois BE, Jouret F, Krzesinski JM, et al. Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: Is it so simple. *Clin Chim Acta* 2014; 417:35-38.
- Zhou S, LeBoff MS, Waikar SS, Glowacki J. Vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells: Effects of chronic kidney disease. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2013;136:342-344.
- Kobayashi I, Shidara K, Okuno S, Yamada S, et al. Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients. *Life Sciences* 2012;90:212-218.
- Furuhashi T, Moroi M, Joki N, Hase H, et al. The impact of chronic kidney disease as a predictor of major cardiac events in patients with no evidence of coronary artery disease. *J Cardiol* 2010;55:328-336.
- Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80:112-118.



20. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1453-1464.
21. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-1187.
22. Dusso A. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and VDR activation. *Kidney Int* 2011;(Suppl. 1):136-141.
23. Rodríguez-Farré N, Jiménez-Torrecilla I, Méndez-Landa C, Canal-Girol C y col. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominerales asociadas a la enfermedad renal crónica. *Dial Traspl* 2010;31:79-85.
24. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1453.
25. Torregrosa JV, Bover J, Cannata AJ. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (SEN-MBD). *Nefrologia* 2011;31(Suppl. 1):1-32.
26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-942.
27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders Met al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos atendidos en un hospital de segundo nivel

RESUMEN

Antecedentes: nuestra sociedad experimenta un progresivo envejecimiento con incremento en el número de personas mayores que están en situación de dependencia y que necesitan cuidados. La familia constituye la fuente principal de apoyo en la atención a las personas dependientes.

Objetivo: determinar la frecuencia del síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel.

Material y método: estudio descriptivo- transversal. Se incluyeron los cuidadores principales de pacientes geriátricos que ingresaron al servicio de Medicina Interna-Geriátrica durante un periodo de tres meses; previo consentimiento informado, se les aplicó la encuesta de Zarit, de manera adicional se evaluó si había polifarmacia y se incluyeron algunas variables demográficas. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial.

Resultados: se aplicaron 190 encuestas, sólo 170 cumplieron los criterios de inclusión. Se encontró síndrome de sobrecarga del cuidador en 48% de la población estudiada. Los límites de edad de los cuidadores fueron 18 y 86 años con media de 50.42 ± 13.5 , predominó el género femenino (72%). Existió asociación estadísticamente significativa entre el hecho de ser mujer y tener sobrecarga del cuidador con razón de momios de 2.1 ($p=0.02$; IC 95% 1.07-4.3). Además, se encontró asociación con sobrecarga si el cuidador dedicaba más de seis horas al día con razón de momios de 4.1 ($p=0.001$; IC 95% 1.9-9.2).

Conclusión: la frecuencia del síndrome de sobrecarga del cuidador es alta en nuestra población, con asociación con el número de horas de cuidado diario.

Palabras clave: síndrome de sobrecarga del cuidador principal, cuidador principal, Escala de Zarit.

Caregiver burden syndrome in relatives of geriatric patients in a secondary hospital

ABSTRACT

Background: Our society is experiencing a gradual aging with an increase in the number of older people who are in a situation of de-

Sergio Emilio Prieto-Miranda¹
Nazareth Arias-Ponce²
Evelyn Yared Villanueva-Muñoz²
Carlos Alberto Jiménez-Bernardino³

¹ Médico internista adscrito al departamento de Terapia Intensiva, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

² Médico residente de quinto año de la especialidad de Geriátrica adscrita al Hospital General Regional núm. 46 Lázaro Cárdenas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Médico internista adscrito al Hospital General Regional núm. 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México.

Recibido: 28 de junio 2015

Aceptado: 27 de agosto 2015

Correspondencia

Dra. Nazareth Arias Ponce
zareth_ap@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Prieto-Miranda SE, Arias-Ponce N, Villanueva-Muñoz EY, Jiménez-Bernardino CA. Síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos atendidos en un hospital de segundo nivel. Med Int Méx 2015;31:660-668.



pendency and need of care. The family is the main source of support in caring for people dependent.

Objective: To determine the frequency of the syndrome of the caregiver burden syndrome in relatives of geriatric patients in a second level hospital.

Material and method: A cross-sectional study. Primary caregivers of geriatric patients admitted to the Internal Medicine-Geriatrics service were included for a period of three months; prior informed consent we applied the Zarit Caregiver survey; additionally we assessed polypharmacy and some demographic variables of the caregivers were included. Descriptive and inferential statistics were used.

Results: 190 surveys were conducted, of which 170 met the inclusion criteria. Overload syndrome in primary caregiver up to 48% of the study population was found. The age range of caregivers was 18-86 years with a mean of 50.42 ± 13.5 , predominance of females (72%). A statistically significant association between being female and present care overload with an OR of 2.1 (95% confidence interval [CI]: 1.07-4.3, $p=0.02$). Association was found with overloaded if the caregiver spent > 6 hours a day with an OR of 4.1 (95% confidence interval [CI]: 1.9-9.2, $p=0.001$).

Conclusions: Frequency of caregiver overload syndrome is high in our population, with association with hours of daily care.

Key words: overload syndrome primary caregiver, the primary caregiver, Zarit scale.

ANTECEDENTES

Por razones de índole cultural, el envejecimiento se asocia con dependencia, deterioro físico y mental, incapacidad y enfermedad. Si bien el incremento en la esperanza de vida implica en edades avanzadas enfermedades crónicas que ocasionan diversos grados de dependencia en los ancianos, la sociedad en general condiciona a estos sujetos a la pérdida de su rol social y al aislamiento. Actualmente se está produciendo un cambio en los modelos familiares de cuidado, dado por los perfiles epidemiológicos actuales, en el que las enfermedades que ayer eran conceptualizadas como agudas y de muerte inminente, hoy son crónicas y de cuestionable calidad de vida y con ello surge un proceso de

cuidado ampliado al hogar, a la familia y a un cuidador del mismo núcleo.^{1,2}

Por ello, posterior a algún evento que desencadene detrimento en la capacidad de autocuidado o autonomía del paciente geriátrico se hace necesario que un integrante, más comúnmente del núcleo familiar, realice las funciones que el paciente no puede llevar a cabo, además de proporcionarle apoyo emocional; esta persona sirve para la adaptación del paciente que no puede valerse por sí mismo. Lo anterior se traduce para los integrantes de cada familia en la designación de un cuidador para la persona dependiente. De esto surge el concepto de cuidador y con ello el de sobrecarga.^{1,3} Se define como cuidador a la persona que asiste o cuida a otra afectada de

cualquier tipo de discapacidad, minusvalía o incapacidad que le dificulta o impide el desarrollo normal de sus actividades vitales o de sus relaciones sociales; algunos autores lo describen como cuidador principal.²

Los cuidadores principales, también llamados primarios, asumen la total responsabilidad en el cuidado con base en ayuda formal o informal que reciban.² El concepto de carga al cuidar un paciente es tomado del inglés "burden", que se traduce como "estar quemado"; originalmente lo describió Freudenberguer en 1974³ e indica agotamiento mental y ansiedad frente al cuidado. La sobrecarga se concibe como el grado en que la persona cuidadora percibe que el cuidado influye en diferentes aspectos de su salud, su vida social, personal y económica.⁴ Además, también puede definirse como el conjunto de situaciones estresantes que resultan de cuidar a alguien.⁵

Estudios previos demostraron que los cuidadores habituales de ancianos en la familia son predominantemente las hijas, esposas y nietas, las nueras también cumplen un papel importante. Las mujeres históricamente han internalizado como una de sus funciones de rol femenino el cuidado de la salud de la familia y, a pesar de los cambios en su nivel educativo y su participación en roles laborales fuera del hogar, permanece naturalizada la responsabilidad por ese cuidado.² Se ha descrito que el síndrome de sobrecarga del cuidador surge luego de que una persona adquiere funciones de cuidar a otra y éste puede estar condicionado por situaciones externas o factores de predicción. También se acepta el hecho de que cuidar a una persona enferma es una actividad estresante. Los cuidadores constituyen un recurso valioso; sin embargo, debido al gran número de horas usadas, éstos se consideran vulnerables, pues para ellos el cuidado implica importantes costes materiales, económicos, sociales y de salud.^{3,6}

Los cuidadores constituyen una población con alto riesgo de sufrir enfermedades psíquicas; una de las consecuencias negativas del cuidado son los síntomas depresivos y ansiosos.^{7,8} Ser cuidador también se relaciona con problemas en la salud física; además, se ha demostrado que los cuidadores tienen una baja respuesta inmunológica debido a la acumulación de estresores frente a los que están desprovistos de estrategias adecuadas de afrontamiento para adaptarse a las situaciones.^{3,6} El individuo que proporciona cuidado se enfrenta a diversos factores estresantes y su respuesta depende de determinados mediadores, como la forma en que se valora la situación, los recursos disponibles y el apoyo social.⁵

De acuerdo con este enfoque, Zarit, en 1983, a partir del modelo biopsicosocial del estrés, diseñó la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit (EZ), que es la más utilizada a nivel internacional; además, se ha validado en diversos idiomas incluido el español. Ésta es una prueba que cuantifica el grado de sobrecarga que padecen los cuidadores de las personas dependientes.^{3,5,9} Distintos trabajos que han utilizado este instrumento informan de una consistencia interna, que varía entre 0.89 y 0.91 con el alfa de Cronbach. En una revisión del instrumento, se redujo el número de reactivos a 22, que demostraron una consistencia interna con valores alfa de 0.79 a 0.92.^{6,10} La escala de sobrecarga del cuidador actual consta de preguntas tipo Likert; el resultado clasifica al cuidador en: ausencia de sobrecarga, sobrecarga ligera o leve o sobrecarga intensa. Se considera que la sobrecarga ligera representa un factor de riesgo para generar sobrecarga intensa. Esta última se asocia con mayor morbilidad médica, psiquiátrica y social y mortalidad del cuidador.^{6,10,11}

Esta herramienta también se relaciona estrechamente con detección de otras enfermedades, principalmente en salud mental; la Escala de



Zarit es capaz de discriminar sufrimiento psíquico con sensibilidad de 93% y especificidad de 80%.¹¹ Esto debido a que evalúa tres factores principales: efecto del cuidado, la carga interpersonal y expectativas de autoeficacia.¹⁰

La Escala de Zarit se mantiene como un instrumento de estudio y seguimiento que permite guiar y controlar programas de intervención, como grupos de apoyo, terapia ocupacional de enfoque comunitario, terapia cognitiva conductual y entrega de herramientas para manejo de pacientes dependientes.¹¹ En nuestro medio no existen estudios del síndrome de sobrecarga del cuidador en hospitales de segundo nivel de seguridad social.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo-transversal en el que se incluyeron cuidadores principales de los pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna-Geriatría del Hospital General Regional núm. 46, de acuerdo con un conteo no probabilístico de casos consecutivos durante un periodo de tres meses. El protocolo lo aprobó previamente el Comité Local de Investigación y Ética en Salud del hospital (CLIEIS 1306). Se incluyeron todos los cuidadores principales de pacientes que contaban con un cuidador y aceptaron voluntariamente participar en el estudio mediante la firma de consentimiento bajo información. Se excluyeron los cuidadores que recibían cualquier tipo de remuneración por el cuidado del enfermo, cuidador que consumía algún antidepresivo o estaba en tratamiento psicológico o psiquiátrico, familiares, así como cuidadores principales que no desearon participar en el estudio. Se entregó el cuestionario de Zarit que fue autoaplicado por los cuidadores primarios. En los casos en los que el cuidador primario era analfabeto o tenía déficit visual se realizó la encuesta de manera directa. Una vez terminada la encuesta se verificó el correcto llenado de la

misma; en caso de que hubiese existido algún ítem o pregunta sin contestar o con error, se le solicitó que se corrigiera o contestara en ese mismo momento. Se identificó el grado de sobrecarga de cuidador y se calificó de la siguiente manera:⁹ ausencia de sobrecarga (<46 puntos), sobrecarga ligera (47 a 55 puntos) o sobrecarga intensa (>56 puntos). En caso de que el familiar tuviera síndrome de sobrecarga evaluado según la escala de Zarit se asesoró acerca de la necesidad de apoyo psicológico.

Se evaluó la existencia de polifarmacia en los pacientes hospitalizados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud realizando de manera directa al paciente o al cuidador la pregunta respecto de cuántos fármacos ingería; se recolectaron, además, algunas características demográficas de los cuidadores y de enfermedades crónico-degenerativas de los pacientes hospitalizados. Los datos se vaciaron en hojas de procesador de datos de Excel. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Se hizo un análisis bivariado y se utilizaron pruebas de significación estadística de acuerdo con el tipo de variable. El valor $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS® versión 20.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 190 cuidadores principales de pacientes que estaban hospitalizados en el servicio de Medicina Interna-Geriatría, de los que sólo 170 (89.5%) aceptaron participar. Los límites de edad fueron 18 y 86 años, con media de 50.42 ± 13.5 . Se encontró que los cuidadores más implicados en el cuidado de los pacientes pertenecieron al género femenino, las hijas de los pacientes primordialmente realizaban esta actividad. Los familiares que tuvieron el síndrome de sobrecarga del cuidador tenían nivel educativo bajo, estaban casadas y eran amas de casa. El prome-

dio de tiempo de cuidado de toda la muestra fue de 56 meses. Las características demográficas de los cuidadores principales se observan en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Variables demográficas de los cuidadores de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel (continúa en la siguiente columna)

Variables	Número de pacientes n (%)
Edad: límites: 18-86, 50.42±13.5	170 (100)
Género	
Femenino	123 (72)
Masculino	47 (28)
Estado civil	
Soltero	31 (18)
Casado	97 (57)
Divorciado	19 (11)
Unión libre	11 (7)
Viudo	5 (3)
Otro	7 (4)
Ocupación	
Funcionarios, directores y jefes	1 (1)
Profesionistas y técnicos	12 (7)
Trabajadores auxiliares en actividades administrativas	1 (1)
Comerciantes, empleados en ventas y agentes de ventas	13 (8)
Trabajadores en servicios personales y vigilancia	3 (2)
Trabajadores artesanales	10 (6)
Trabajadores en actividades elementales y de apoyo	26 (15)
Ama de casa	81 (48)
Jubilado	18 (11)
Desempleado	4 (2)
Estudiante	1 (6)
Escolaridad	
Ninguna	12 (7)
Primaria incompleta	35 (21)
Primaria completa	29 (17)
Secundaria incompleta	13 (8)
Secundaria completa	32 (19)
Preparatoria	27 (16)
Licenciatura	15 (9)
Posgrado	7 (4)
Parentesco con el paciente	
Esposa (o)	48 (28)
Hermana (o)	3 (2)

Cuadro 1. Variables demográficas de los cuidadores de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel (continuación)

Variables	Número de pacientes n (%)
Hija (o)	100 (59)
Otro	19 (11)
Meses de cuidado: 1-600 (56.46±103)	
Horas de cuidado diario	
1-3 horas	18 (11)
4-6 horas	25 (15)
7-9 horas	35 (21)
10-12 horas	28 (17)
>12 horas	64 (38)
Familiar conviviente	
Esposa (o)	75 (44)
Hermana (o)	2 (1)
Hija (o)	86 (51)
Otro	7 (4)

La frecuencia del síndrome de sobrecarga del cuidador fue de 48% de todos los cuidadores principales, de manera leve e intensa, del que el mayor porcentaje correspondió a sobrecarga intensa (Cuadro 2).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y padecer sobrecarga del cuidador, con razón de momios de 2.1 (p=0.028; IC 95% 1.07-4.3). Al comparar el grupo que tuvo sobrecarga contra el que no la tuvo respecto de los meses que tenían cuidando al paciente (58.4 vs 54.6, respectivamente) no hubo diferencia estadísticamente significativa (p=0.81); sin embargo, al comparar las horas que el cuidador dedicaba al paciente por día, encontramos diferencias entre los cuidadores que dedicaban más de seis horas *versus* los que dedicaban menos de seis horas con razón de momios de 4.1 vs 0.4 (p=0.001; IC 95% 1.9-9.2) de padecer sobrecarga del cuidador.

En relación con la existencia de enfermedades, 74% de toda la muestra tenía enfermedades del sistema cardiovascular (incluidas hipertensión



Cuadro 2. Frecuencia del síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel

	Frecuencia n (%)	Tiempo promedio en meses	Rango promedio
Sin sobrecarga	89 (52)	54.6±122.3	73.4
Sobrecarga leve	29 (17)	26.5±39.1	72.9
Sobrecarga intensa	52 (31)	76.2±89	113.1
Total	170 (100)	56.4±103	

arterial sistémica y cardiopatía isquémica), y 54% tenía alguna enfermedad endocrinológica (incluidos diabetes mellitus tipo 2 e hipotirodismo) con significación estadística para los pacientes que tenían enfermedad del sistema digestivo (Cuadro 3).

Al evaluar la frecuencia de polifarmacia se comprobó que ésta ocurrió, incluso, en 67% de los pacientes, mientras que no se encontró asociación significativa entre polifarmacia y síndrome de sobrecarga del cuidador (Cuadro 4).

Cuadro 3. Principales padecimientos agrupados según el CIE-10 y síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel

Enfermedades agrupadas según la CIE-10	Frecuencia n (%)	Sin sobrecarga n (%)	Con sobrecarga leve n (%)	Con sobrecarga intensa n (%)	p
Neoplasias	12 (7)	5 (42)	0	7 (58)	0.44
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	92 (54)	49 (53)	14 (15)	29 (32)	0.79
Trastornos mentales y del comportamiento	21 (12)	15 (71)	4 (20)	2 (10)	0.062
Enfermedades del sistema nervioso	42 (25)	20 (48)	7 (17)	15 (36)	0.47
Enfermedades del ojo y anexos	5 (3)	2 (40)	0	3 (60)	0.57
Enfermedades del sistema circulatorio	126 (74)	66 (52)	22 (18)	38 (30)	0.99
Enfermedades del sistema respiratorio	47 (28)	20 (43)	13 (28)	14 (30)	0.11
Enfermedades del sistema digestivo	12 (7)	11 (92)	1 (8)	0	0.005
Enfermedades del sistema músculo-esquelético y del tejido conectivo	22 (13)	11 (50)	3 (14)	8 (36)	0.81
Enfermedades del sistema genitourinario	49 (29)	30 (61)	7 (14)	12 (25)	0.14
Enfermedades de la piel y tejido conectivo	10 (6)	7 (70)	0	3 (30)	0.24
Enfermedades de la sangre y trastornos inmunitarios	1 (1)	0	0	0	0.33

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que la frecuencia de síndrome de sobrecarga del cuidador principal fue alta en pacientes que ingresan a un hospital de segundo nivel de la seguridad social. Éste es el primer estudio realizado en un hospital de concentración del occidente del país que reporta sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de Medicina Interna-Geriátrica, porque la mayor parte de los estudios reportados se realizaron en población española y colombiana en donde existen mejores programas de apoyo social hacia los cuidadores.

Encontramos que incluso 48% de nuestra población tuvo síndrome de sobrecarga del cuidador, del que 31% correspondió a sobrecarga intensa, mientras que 17% fue sobrecarga leve, similar a las cifras reportadas por Zambrano³ y Dueñas,⁸ quienes reportaron una frecuencia de este síndrome en 47% de su población. El porcentaje de pacientes de nuestro estudio que tuvieron

Cuadro 4. Polifarmacia en el paciente geriátrico hospitalizado y síndrome de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes geriátricos en un hospital de segundo nivel

Polifarmacia	Sin sobrecarga n (%)	Con sobrecarga leve n (%)	Con sobrecarga intensa n (%)	Total n (%)	Valor de p
Sí	56 (49)	18(16)	40 (35)	114 (67)	0.19
No	33 (59)	11 (20)	12 (21)	56 (33)	0.105

sobrecarga intensa (31%) también fue similar al de Espinoza, quien cita en su artículo a Muñoz,¹² quien encontró que incluso 72% de los cuidadores informales tenía algún grado de sobrecarga y 48% tenía sobrecarga intensa.

En relación con el perfil demográfico del cuidador primario, 72% perteneció al género femenino, resultado similar al reportado por la mayoría de los autores, quienes lo reportan desde 60 hasta 87%.⁵ Asimismo, se encontró que el hecho de ser mujer es un factor de predicción para la aparición de síndrome de sobrecarga de cuidador con razón de momios de 2.1 (IC 95% 1.07-4.3, $p < 0.028$), como lo citaron en su estudio Zambrano y colaboradores.³ Se obtuvo una media de edad de 50.4 ± 13.5 años, dato inferior a lo reportado por González¹³ (55 años), Rubio y su grupo¹⁴ (57 años) y Moral y su equipo (58.7 años).¹⁵ En cuanto al parentesco del cuidador, 59% de nuestra población resultaron ser hijas o hijos del enfermo o del paciente. González y su grupo¹³ mencionan que 24% correspondió a hijas cuidadoras, Garzón¹⁶ refiere 47% y Gold¹⁷ señala 71% del mismo parentesco. En tanto que el cuidado ejercido por el cónyuge correspondió a 28%, cifra superior a la reportada por Dueñas (24%).⁸

En relación con el nivel educativo del cuidador, la mayor proporción de sobrecarga se reportó en personas que tenían estudios de primaria incompleta (21%) y la menor proporción de sobrecarga fue de los cuidadores que estaban cursando o habían terminado estudios universitarios con 9%. Ocampo¹⁸ encontró en su estudio que el número de enfermedades se relacionaba con mayor

sobrecarga del cuidador, lo que no se encontró en nuestra población. En cuanto a la frecuencia de polifarmacia se encontró que ésta ocurrió en más de la mitad de los pacientes (67%); respecto a su asociación con síndrome de sobrecarga no se encontró significación estadística.

En promedio, los cuidadores dedican entre 5 y 10 años^{11,12} realizando la actividad de cuidado durante el día y la noche.¹² En la mayor parte de los estudios no se ha demostrado asociación entre el tiempo de cuidado y síndrome de sobrecarga del cuidador.^{8,12} Aunque se sabe que con relativa frecuencia la realización de cuidados informales en el seno de una familia supone cambios de roles en sus miembros y que esto puede ocasionar situaciones de disfunción, la mayor parte de las investigaciones no tratan el número de horas a partir de las que sobrevienen los riesgos psicológicos y sociales en el cuidador primario. En este estudio encontramos asociación entre el número de horas a partir de las que los cuidadores primarios tienen mayor riesgo de síndrome de sobrecarga del cuidador, porque se vio que a partir de seis horas de cuidado diario se incrementaba el riesgo hasta 400 veces de padecer este síndrome, cifra inferior a la reportada por Ocampo y colaboradores,¹⁸ quienes determinaron que con un tiempo promedio de cuidado de 20 a 24 horas ocurría este síndrome, o lo citado por Cardona¹⁹ y Losada,²⁰ quienes encontraron que un tiempo promedio de 10.6 horas se asociaba con sobrecarga.

Éste es uno de los primeros estudios en México que evalúa el síndrome de sobrecarga en cuidadores de pacientes geriátricos hospitalizados



en un área de cuidados de Medicina Interna y geriátricos dependientes de seguridad social; sin embargo, los resultados obtenidos en este trabajo quizá pueden extrapolarse a otras poblaciones, porque son válidos no sólo para el grupo de estudio en cuestión pues nuestro hospital representa casi 40% de la población derechohabiente del estado. Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos o poblacionales con el fin de poder estandarizar estos resultados. Lo anterior pone en evidencia la necesidad de implantar acciones multidisciplinarias encaminadas a apoyar a los cuidadores de manera preventiva y de soporte. Es importante la intervención del equipo de salud en el manejo temprano de los cuidadores cuya sobrecarga es suficiente para limitar su desarrollo biopsicosocial. Esta orientación permitirá el manejo integral de los enfermos crónicos y constituiría un enfoque preventivo y de promoción en salud, fundamental para los ancianos. Se necesitan estudios adicionales que evalúen el efecto de las intervenciones a nivel individual y familiar que tiendan a mejorar el bienestar de los cuidadores y las familias con adultos mayores discapacitados.

CONCLUSIÓN

El perfil del cuidador primario no difiere con los resultados de otros reportes. En la población de este estudio el perfil del cuidador primario tuvo las siguientes características importantes: la mayoría fueron mujeres sin distinción de edad, personas casadas, amas de casa e hijas del paciente o enfermo. Prácticamente la mitad de todos los cuidadores tenía síndrome de sobrecarga de acuerdo con la evaluación con la Escala de Zarit. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el número de horas de cuidado diario y sobrecarga del cuidador. Es fundamental generar programas estructurados para cuidadores (de los que carecemos en nuestro medio), sobre todo en los cuidadores que dedican más de seis horas al día, así como estudios que puedan

medir la repercusión en la salud del paciente y del cuidador.

REFERENCIAS

1. Rivas-Herrera JC, Ostiguín-Meléndez RM. Cuidador: ¿concepto operativo o preludio teórico? *Rev Enferm* 2011;8:49-54.
2. De los Reyes MC. Construyendo el concepto de cuidador de ancianos. [Monografía en Internet]. Brasil: Foro de Investigación: Envejecimiento de la población en el Mercosur; 2001. Disponible en: <http://www.redadultosmayores.com.ar/docsPDF/Regiones/Mercosur/Brasil/06CuidadoresdeAncianos.pdf>. Consultado mayo 20, 2015.
3. Zambrano Cruz R, Ceballos Cardona P. Síndrome de carga del cuidador. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2007;XXX-VI:26-39. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80615418005>. Consultado mayo 20, 2015.
4. Fernández de Larrinoa Palacios P, Martínez Rodríguez S, Ortiz Márquez N, Carrasco Zabaleta M y col. Auto percepción del estado de salud en familiares cuidadores y su relación con el nivel de sobrecarga. *Psicothema* 2011;23:388-393.
5. Lara Palomino G, González Pedraza-Aviles A, Blanco Loyola LA. Perfil del cuidador: sobrecarga y apoyo familiar e institucional del cuidador primario en el primer nivel de atención. *Rev Esp Med Quir* 2008;13:159-166.
6. Alpuche-Ramírez VJ, Ramos del Río B, Rojas-Russell ME, Figueroa-López CG. Validez de la Entrevista de Carga de Zarit en una muestra de cuidadores primarios informales. *Psicología y Salud* 2008;18:237-245. Disponible en: <http://revistas.uv.mx/index.php/psycosalud/article/download/665/1168>. Consultado mayo 20, 2015.
7. Zabalegui A, Juando C, Izquierdo MD, Gual P, González-Valentín A, Gallart A, et al. Recursos y consecuencias de cuidar a las personas mayores de 65 años: una revisión sistemática. *GEROKOMOS* 2004;15:13-22.
8. Dueñas E, Martínez MA, Morales B, Muñoz C y col. Síndrome del cuidador de adultos mayores discapacitados y sus implicaciones psicosociales. *Colomb Med* 2006;37:31-38.
9. De la Hoz B, María A. Riesgo a enfermar y sobrecarga del cuidador principal del anciano dependiente. *Rev Cienc Biomed* 2012;3:77-85.
10. Montorio Cerrato I, Fernández de Troconiz MI, López López A, Sánchez Colodrón M. La entrevista de carga del cuidador. Utilidad y validez del concepto de carga. *Anales de Psicología* 1998;14:229-248.
11. Breinbauer H, Vásquez H, Mayanz S, Guerra C, Millán T. Validación en Chile de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit en sus versiones original y abreviada. *Rev. Méd Chile* 2009;137:657-665.

12. Espinoza LE, Méndez VV, Lara JR, Rivera CP. Factores asociados al nivel de sobrecarga de los cuidadores informales de adultos mayores dependientes, en control en el consultorio "José Durán Trujillo". *Theoria* 2009;18:69-79.
13. González OMA, Terán TM, Ponce RER, Sánchez ELE. Salud del cuidador y sus redes de apoyo en una clínica de medicina familiar de la ciudad de México. *Arch Med Fam* 2003;5:47-52.
14. Rubio MML, Sánchez IA. Perfil médico social del cuidador crucial ¿se trata de un paciente oculto? Unidad docente de medicina familiar y comunitaria de Terver. *Rev Esp Gerona* 1999;26:13.
15. Moral SMS, Juan OJ, Lopez MML, Pellicer MP. Profile and risk of mental illness in caregivers for home care patients. *Aten Primaria* 2003;32:77-83.
16. Garzón H, Cortiella A, Pérez C, Escuer M. Estudio de la solicitud de psicogeriatría en un centro sociosanitario. *Rev Esp Gerona* 2004;18:45-49.
17. Gold DP, Cohen C, Shulman K, Zuccherro C, Andrés D, Etezadi J. Caregiving and dementia predicting negative and positive outcomes for caregivers. *Int J Aging Hum Dev* 1995;41:183-201.
18. Ocampo JM, Herrera JA, Torres P, Rodríguez JA y col. Sobrecarga asociada con el cuidado de ancianos dependientes. *Colombia Médica* 2007;38:40-46. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28338107>. Consultado mayo 20, 2015.
19. Cardona AD, Segura CA, Berbesí FD, Agudelo MM. Prevalencia y factores asociados al síndrome de sobrecarga del cuidador primario de ancianos. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública* 2013;31:30-39.
20. Losada A, Montorio I, Fernández MI, Márquez M. Estudio e intervención sobre el malestar psicológico de los cuidadores de personas con demencia. El papel de los pensamientos disfuncionales. Premio IMSERSO "Infanta Cristina" 2005. Colección Estudios Serie Dependencia No. 12005. Madrid: IMSERSO; 2006.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes en un hospital de segundo nivel

RESUMEN

Antecedentes: las autoridades educativas en países industrializados como Estados Unidos y de la Unión Europea están preocupadas por lo delicado del trabajo de los médicos residentes, han modificado sus leyes internas y regulado sus jornadas laborales de trabajo a un total de 56 a 72 horas semanales en todos sus cursos universitarios de especialización; lo que no ha ocurrido de manera clara y específica en nuestro país. En nuestro medio desconocemos exactamente el número de horas semanales que laboran nuestros médicos residentes y sus posibles repercusiones en sus diferentes cursos de especialización en un hospital de segundo nivel de atención.

Objetivo: determinar las jornadas de trabajo y sus repercusiones en médicos residentes de un hospital de segundo nivel.

Material y método: estudio descriptivo-transversal. Se incluyeron médicos residentes de especialidades médicas y quirúrgicas adscritos al Hospital General Regional núm. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco. Previo consentimiento informado se les aplicó la encuesta: Jornadas laborales en médicos residentes, previamente elaborada por los responsables de la investigación, que constó de dos secciones, la primera con algunos datos demográficos (cinco preguntas) y la segunda con 46 ítems, siete preguntas con respuesta abierta y 39 con respuestas con formato tipo Likert, donde se evaluaron las siguientes dimensiones: jornadas laborales, organización en el trabajo, acoso laboral, factores psicosociales, salud-bienestar y habilidades-perspectivas profesionales. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial y se consideró un valor de p significativo < 0.05 .

Resultados: en la evaluación de la jornada laboral de los médicos residentes se encontró una media de 70.1 ± 21.1 horas/semana para todas las especialidades; sin embargo, en las quirúrgicas se obtuvo una media de 89.1 ± 21.5 y en las médicas de 67.1 ± 19.1 horas/semana ($p < 0.0001$). En relación con sus efectos, encontramos repercusiones en las siguientes dimensiones: estrés, acoso laboral, organización del trabajo, factores psicosociales, habilidades y perspectivas profesionales.

Conclusión: el número de horas de las jornadas laborales en médicos residentes en un hospital de segundo nivel es muy superior al recomendado en la mayor parte de las especialidades y tiene repercusiones en todas las dimensiones estudiadas.

Palabras clave: jornadas laborales, médicos residentes, estrés.

Sergio Emilio Prieto-Miranda¹
Carlos Alberto Jiménez-Bernardino²
Griselda Cázares-Ramírez³
Marina de Jesús Vera-Haro⁴
Ramiro Israel Esparza-Pérez⁵

¹ Coordinador de Educación e Investigación en Salud, Hospital General Regional núm. 46 Lázaro Cárdenas, Guadalajara, Jalisco, México. Internista adscrito al departamento de Terapia Intensiva, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Jalisco, México.

² Internista adscrito al Hospital General Regional núm. 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México.

³ Médico especialista de Salud en el Trabajo, Unidad de Medicina Familiar núm. 52, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

⁴ Médico general egresada del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

⁵ Internista adscrito al departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 46 Lázaro Cárdenas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 29 de junio 2015

Aceptado: 10 de agosto 2015

Correspondencia

Dr. Sergio Emilio Prieto Miranda
Avenida Lázaro Cárdenas 2063
44910 Guadalajara, Jalisco, México
sergioprieto08@gmail.com
sergio.prieto@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Prieto-Miranda SE, Jiménez-Bernardino CA, Cázares-Ramírez G, Vera-Haro MJ, Esparza-Pérez RI. Jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes en un hospital de segundo nivel. Med Int Méx 2015;31:669-679.

Workdays and their impact on medical residents in a second-level hospital

ABSTRACT

Background: The education authorities in developed countries such as the United States and the European Union are concerned about the work of medical residents and have changed their laws and regulated their working hours at a total of 56-72 hours per week in all their university specialization courses; this is something that has not happened in our country. We don't know, in our country, the number of hours that our medical residents work and its potential impact in the different specialization courses in a second-level hospital.

Objective: To determine the workdays and their impact on medical residents in a second-level hospital.

Material and method: A descriptive-cross sectional study. We included residents of medical and surgical specialties in the Regional General Hospital Number 46 of the Mexican Social Security Institute in Guadalajara, Jalisco. After signing the informed consent, we applied the survey: "Work days in medical residents", previously developed by those responsible for this research, which consisted of two sections, the first with some demographic data (five questions) and the second with 46 items, seven open questions and 39 questions with a Likert-type data. The following dimensions were evaluated: working hours, work organization, harassment, psychosocial factors, health, professional skills and career prospects. Descriptive and inferential statistics were used and a $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In the evaluation of working hours for medical residents we found an average of 70.1 ± 21.1 hours/week for all specialties; however, in the surgical specialties the average was of 89.1 ± 21.5 , while in the medical specialties was of 67.1 ± 19.1 hours ($p < 0.0001$). In relation to its effects, we found impact on the following dimensions: stress, harassment, work organization, psychosocial factors, professional skills and career prospects.

Conclusion: The number of working hours in medical resident in a secondary hospital is much higher than those recommended in most specialties, and has an impact on all dimensions studied.

Key words: working hours, residents, stress.

ANTECEDENTES

La Norma Oficial Mexicana de residencias médicas define al médico estudiante de posgrado

como el que se encuentra en proceso de formación para obtener el título de especialista.¹ La Ley Federal del Trabajo lo define como el profesional de la medicina con título legalmente expedido



y registrado ante las autoridades competentes, que ingresa a una unidad médica receptora de residentes para cumplir con los estudios de residencia. En su artículo 353-b dice literalmente que las relaciones laborales entre los médicos residentes y la persona moral o física de quien dependa la unidad médica receptora de médicos residentes se regirán por las disposiciones vertidas en esa ley y por las estipulaciones contenidas en el contrato respectivo, en cuanto no las contradigan.² La Organización Internacional del Trabajo³ define las horas normales de trabajo como las horas fijadas en la legislación, en convenios colectivos o en laudos arbitrales, que se han de efectuar en el marco del empleo asalariado durante un periodo de referencia determinado. El contrato colectivo de trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en lo que respecta a los médicos residentes, señala entre otros puntos: que sus actividades curriculares comprenderán la instrucción académica, el adiestramiento clínico y la instrucción clínica complementaria. Sin embargo, no se especifican límites de horarios para el trabajo, sólo se menciona que pueden realizar instrucción clínica complementaria mejor conocida como guardia clínica con periodicidad mínima de 72 horas.^{3,4}

Es muy relevante en la formación de los médicos residentes la seguridad de sus propios pacientes. Blum⁵ realizó una encuesta de opinión entre usuarios del sector salud, en la que encontró que 80% de los estadounidenses consultaría otro médico si supiera que había estado trabajando por más de 24 horas, pero éste es sólo un punto para demostrar que el cansancio afecta de manera importante a las personas cuando no duermen lo suficiente y sabiendo que la fatiga afecta el juicio, el estado de ánimo y el humor; de manera que pueden resultar en daños a la salud del paciente o del mismo médico residente, lo que se ha observado en algunos estudios mediante índices psicológicos y emocionales en los que se midió depresión, ansiedad y confusión en personas con privación de sueño; de ahí que los

trabajadores con jornadas laborales prolongadas sean más propensos a cometer errores en tareas repetitivas, rutinarias y en las que requieren atención sostenida.⁶⁻⁸

En 1984 la Comisión de Bell del estado de Nueva York⁶ recomendó un límite de 80 horas semanales de servicio en médicos residentes, no más de 24 horas consecutivas de servicio y al menos un periodo de 24 horas libres cada siete días. En 1990 se estableció una semana laboral de 80 horas en cuatro especialidades (Medicina Interna, Dermatología, Oftalmología y Medicina Preventiva) con límites de guardia a cada tres noches. En 2001 se regularon las horas de trabajo con la intención de proporcionar más contacto humano y condiciones de trabajo seguras para los médicos residentes. En 2003⁹ se anunciaron los requisitos impuestos para todas las especialidades, incluida una semana laboral de 80 horas, con un día de descanso cada siete días de trabajo y una longitud máxima de trabajo de 24 horas por día (con seis horas adicionales para la educación). El *Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME)*¹⁰ aprobó la disminución de las jornadas laborales a menos de 320 horas en un mes, lo que causó un gran debate; aun así, en 2010 investigadores de la Organización de Institutos de Medicina (OIM),¹¹ junto con testimonios de organizaciones médicas, investigadores del sueño y defensores de los pacientes, lograron el cambio más notable: que los horarios de los médicos residentes no excedieran más de 16 horas de trabajo continuo y se sugirió fuertemente la implementación de una "siesta estratégica". Estas reglas se implementaron en julio de 2011 y la vigilancia de los médicos residentes en adiestramiento se intensificó.¹¹

La realidad actual muestra que en los profesionales de la salud se registran jornadas laborales que exceden con mucho las 48 horas semanales, que dictan las regulaciones acerca de horas de la Comunidad Europea en el campo laboral general

donde se incluye el trabajo médico. También se exceden las regulaciones de horas en campos no médicos como en transportistas terrestres (conductores de camiones) y aéreos (pilotos de aviación).¹²

La preocupación por la seguridad pública llevó a especificar límites de horas de trabajo para los pilotos de líneas aéreas, conductores de autobús e ingenieros de ferrocarril, en cambio, en los médicos residentes el promedio de trabajo a la semana todavía está por encima de 80 horas a la semana, excediendo a algunos otros trabajos que se consideran de riesgo público.¹³ Landrigan,¹¹ de la Escuela de Medicina de Harvard, fue el investigador líder detrás de la reforma de horas de trabajo en médicos residentes. Ha dedicado su vida académica al estudio de este tema. Él mismo realizó el único ensayo con distribución al azar acerca de la reforma de jornadas laborales. Los resultados de este estudio ahora son vistos como la principal justificación en nuevas restricciones de horas de trabajo y no existen ensayos con distribución al azar subsecuentes para estudiar esta cuestión. La razón más destacada es la falta de flexibilidad para permitir que estos ensayos puedan efectuarse. En una encuesta de médicos residentes, 41% señaló a la fatiga como causa de su error médico más grave. La mayor parte de estos eventos ocurrió mientras eran internos y 31%, al parecer, resultó en accidentes mortales incluso en ellos mismos, al conducir bajo fatiga por los horarios de trabajo excesivos.^{9,11}

Existe evidencia reciente en médicos en proceso de adiestramiento que muestra una relación clara entre la privación de sueño y los errores humanos, incluida la falta de atención en una tarea, accidentes automovilísticos graves y errores médicos en el diagnóstico y el tratamiento. Hay muchos ejemplos de accidentes industriales a gran escala, automovilísticos o de aviación, en los que la privación de sueño o la fatiga se identifican como factores contribuyentes importantes.^{8,14}

La mayoría de los médicos residentes en sus guardias médicas duermen, en promedio, antes y después de la guardia alrededor de 6 horas y 14 horas en los siguientes dos días, cuando la mayoría de las personas necesita 8 a 10 horas antes de una falta de sueño aguda y 16 horas posterior a ésta,¹⁴ o una hora de sueño por cada dos horas despiertos, o nueve horas de sueño cada noche. Si no se cumple con este régimen de sueño se adquiere una deuda de sueño que se debe pagar lo antes posible.^{15,16} En nuestro medio no existen estudios similares acerca del número de horas que desarrollan nuestros residentes en su formación y qué repercusiones tienen en su vida diaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo-transversal. Se incluyeron médicos residentes de las especialidades médicas y quirúrgicas adscritos al Hospital General Regional núm. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco. Todos los participantes firmaron consentimiento informado, el protocolo fue previamente aceptado por el Comité de Investigación y Bioética en Salud (CLIEIS 1306) de la unidad. Previamente se elaboró el instrumento Encuesta de jornadas laborales en médicos residentes, que se realizó tomando como referencia el *Questionnaire for Fifth European Survey on Working conditions* (2010)¹⁷ en su versión traducida al español, que es una compilación de varios cuestionarios validados. De la misma se tomaron 21 ítems, algunos de ellos se modificaron para lograr su claro entendimiento a la lengua española de México, además, se agregaron 10 preguntas de la encuesta de factores psicosociales de acuerdo con el modelo-demanda-control-apoyo.¹⁸ Se agregaron otros nueve ítems más del trabajo de Cohen,¹⁹ que se tradujeron al español de México y algunos de ellos también se modificaron por las variaciones de trabajo del médico residente. Se agregaron seis ítems más diseñados por los propios investigadores del estudio.



La encuesta final se elaboró a través de una ronda de tres expertos, un especialista en Medicina Interna y dos en Medicina del Trabajo, se estructuró un primer borrador y se aplicó una prueba piloto en 10 médicos residentes de un hospital público, previo consentimiento informado, que se eligieron al azar; posterior a esto se realizaron correcciones en redacción, estructura y orden de las preguntas. La encuesta final se aplicó en un segundo piloto a 10 médicos residentes del mismo hospital y finalmente se obtuvo la encuesta que incluyó 46 ítems, con preguntas abiertas y tipo Likert que determinó los siguientes puntos: *datos demográficos de los médicos residentes encuestados* con cinco preguntas abiertas. *Jornadas de trabajo* con seis ítems. *Organización del trabajo* con siete ítems. *Estrés laboral* con seis ítems. *Acoso laboral* con cuatro ítems. *Factores psicosociales* con 11 ítems. *Salud y bienestar* con seis ítems. *Habilidades y perspectivas profesionales* con seis ítems. Para verificar la consistencia interna de la encuesta se aplicó el alfa de Cronbach. Posteriormente se invitó a los médicos residentes de 12 diferentes especialidades a participar. Se les explicó en qué consistía la encuesta y su objetivo; los que estuvieron de acuerdo firmaron consentimiento informado; todas las encuestas fueron anónimas. Los datos se capturaron en una hoja de Excel para su análisis, se usó estadística descriptiva e inferencial utilizando el programa estadístico SPSS® versión 20, un valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se aplicaron 128 encuestas a 140 residentes, 12 no aceptaron participar. La edad promedio para toda la muestra fue de 27 ± 2.74 años, con límites de edad de 26 a 29 años. La distribución por género fue muy similar en todo el grupo, por estado civil la mayoría de los encuestados eran solteros (80%) y 57% cursaba el primer año de su especialidad. El resto de las características del grupo estudiado se muestra en el Cuadro 1.

Se incluyeron 12 especialidades en total, cuatro quirúrgicas y ocho médicas (Cuadro 2). De las horas laboradas semanalmente por médicos residentes se encontró una media de 70.1 ± 21.2 horas para todas las especialidades; en las especialidades quirúrgicas se encontró una media de 89.1 ± 21.55 horas semanales, que fue mayor que en las especialidades médicas: media de 67.1 ± 19.1 horas semanales ($p < 0.0001$). Al analizar la distribución de horas de trabajo semanal laboradas por cada especialidad, encontramos que las de mayor carga fueron Cirugía General, Urología, Pediatría y Medicina Interna; sin embargo, es de destacar que a excepción de cuatro especialidades, el resto rebasó 80 horas semanales (Cuadro 2).

Al evaluar las horas que dormían durante sus guardias, se obtuvo que 73 (57%) médicos residentes no lo hacían durante sus guardias, sólo 28 (22%) durmieron dos horas aproximadamente, 23 (18%) durmieron en promedio 1 a 3 horas y sólo 4 (3%) durmieron en promedio más de cuatro horas durante la guardia.

En relación con las horas que durmieron fuera del hospital, 99 (77%) dormían, en promedio, 4 a 6 horas, 11 (9%) dormían 4 horas, 8 (6%) dormían más de siete horas y 10 (8%) negaron poder dormir.

Durante las prácticas clínicas complementarias o guardias clínicas 47 (37%) negaron poder dedicar tiempo a su formación académica, mientras que 49 (38%) refirieron poder dedicar una a dos horas y sólo 32 (25%) refirieron dedicar tres a ocho horas a su formación académica, predominando lo anterior sólo en las especialidades de Medicina del Trabajo, Medicina Familiar y Epidemiología. Durante su instrucción clínica encontramos que 63 (50%) residentes dedicaban a su formación académica dos a tres horas, mientras que 19 (15%) dedicaron menos de una hora, 36 (28%) de cuatro a cinco horas y sólo 9 (7%) dedicaron 6 a 10 horas a su formación académica durante su instrucción clínica diaria.

Cuadro 1. Características demográficas de los médicos residentes

	Residentes					Especialidad médica	Especialidad quirúrgica	Total
	Primer año	Segundo año	Tercer año	Cuarto año	Quinto año			
Edad media	26.3±2.5	27.8±2.1	29.2±2.7	28±0	29±0	27.6±2.8	25.5±1.0	27.3±2.7
Femenino, n (%)	41 (56)	14 (47)	12 (52)	-	1 (100)	57(54)	11 (50)	68 (53)
Masculino, n (%)	32 (44)	16 (53)	11(48)	1 (100)	-	49 (46)	11 (50)	60 (47)
Total, n (%)	73 (57)	30 (23)	23 (18)	1 (1)	1 (1)	106 (83)	22 (17)	128 (100)
Solteros, n (%)	64 (88)	22 (73)	15 (65)	-	1 (100)	81(76)	21 (96)	102 (80)
Casados, n (%)	8 (11)	6 (20)	7 (30)	-	-	20 (19)	1 (4)	21 (17)
Unión libre, n (%)	-	2 (2)	1 (4)	1 (100)	-	4 (4)	-	4 (3)
Divorciados, n (%)	1 (1.4)	-	-	-	-	1 (1)	-	1 (0.8)
Sin hijos, n (%)	68 (93)	27 (90)	18 (78)	-	-	91 (86)	22 (100)	113 (88)
Un hijo, n (%)	4 (5.5%)	1 (3)	4 (17)	-	-	9 (9)	-	9 (7)
Dos hijos, n (%)	1 (1.4)	2 (7)	1 (4)	1 (100)	1 (100)	6 (6)	-	6 (5)

Cuadro 2. Distribución de médicos residentes por especialidad y promedio de horas de trabajo por semana

Especialidades quirúrgicas	Residentes (%)	Promedio de horas semanales de guardia	Promedio de horas semanales de carga académica	Promedio del total de horas/semana
Anestesiología	8 (6)	37.2±9.9	37.3±2.3	74.5±9.6
Cirugía	6 (5)	36.8±5.98	76.7±17.5	113.5±20.8
Ginecología	7 (5.2)	44.7±10.9	37.1±8.09	81.8±11.8
Urología	1 (0.8)	45	65	110
Total	22 (17)	39.8±9.4	49.3±20.5	89.1±21.55
Especialidades médicas				
Epidemiología	2 (1.5)	21±1.4	35±0	56±1.4
Medicina Familiar	30 (23.5)	20.1±7.1	37.2±3.6	57.3±8.1
Medicina Interna	9 (7)	37.6±8.56	49.1±5.56	86.7±12.5
Medicina del Trabajo	20 (16)	7.7±2.49	35.1±2.21	42.8±3.2
Pediatría	8 (6)	48.8±8.92	47.5±8.02	96.3±11.4
Urgencias	12 (9.5)	41.7±17.3	26.5±7.88	68.2±13.6
Nefrología	9 (7)	36.2±8.58	44.4±3.91	80.6±9.1
Geriatría	16 (12.5)	39.5±2.5	43.8±2.81	83.3±4.9
Total	106 (83)	28.2±15.7	38.9±7.8	67.1±19.1

En el Cuadro 3 se describen los hallazgos en la dimensión de organización de los médicos residentes, quienes refirieron que las cargas horarias de trabajo en general aumentaban, que sus horarios no se adaptaban a sus compromisos sociales y familiares, que les era difícil conseguir horas libres durante su jornada laboral, que no podían tomar descansos cuando lo deseaban y, a pesar de lo anterior, señalaron que sí se les tomaba

en cuenta en las decisiones de sus pacientes. En cuanto a sus habilidades y perspectivas laborales, la mayoría de los residentes consideraron que estaban aprendiendo; sin embargo, refirieron que tenían que realizar su trabajo rápido y trabajar duro, consideraron también que sus aptitudes se ajustaban a sus obligaciones, pero que el sistema institucional no garantizaba horas de trabajo adecuadas para ellos y que el tiempo para

Cuadro 3. Organización del trabajo, habilidades y perspectivas profesionales en médicos residentes

Organización, habilidades y perspectivas profesionales	Total, media ± desviación estándar*	Médicas, media ± desviación estándar*	Quirúrgicas, media ± desviación estándar*	p
Varió el número de horas que trabaja a la semana con respecto a las del año pasado	4.0±1.1	2.1±1.2	4.7±0.6	0.0001
Cómo se organizan sus horarios de trabajo	4.3±1.0	4.2±1.1	4.5±0.8	0.289
Su horario de trabajo se adapta a sus compromisos fuera del trabajo	3.9±.8	3.8±0.8	4.2±0.6	0.055
Le es difícil conseguir una o dos horas libres durante su jornada	4.0±0.8	4.2±0.9	4.5±0.8	0.267
Puede tomarse un descanso cuando lo desea	4.0±0.6	4.1±0.5	4.1±0.8	0.722
Puede influir en decisiones importantes en su trabajo	2.7±0.9	2.6±0.9	2.6±0.8	0.603
En mi trabajo necesito estar aprendiendo cosas nuevas	1.1±0.5	1.1±0.6	1.0±0.0	0.150
Tengo que realizar mi trabajo rápidamente	1.4±0.7	1.5±0.7	1.1±0.3	0.0001
Tengo que trabajar muy duro	1.5±0.7	1.5±0.7	1.3±0.5	0.348
Considera que cuenta con las aptitudes académicas adecuadas	1.8±0.9	1.8±0.8	1.6±0.8	0.363
El sistema es eficaz garantizando horas de trabajo adecuadas	2.4±1.1	3.6±1.1	2.5±1.3	0.717
El tiempo que tengo para realizar mi trabajo es suficiente	2.9±1.2	3.1±1.2	2.9±1.2	0.839

*Puntaje máximo 5.

realizar su trabajo no era suficiente. Al comparar especialidades médicas con quirúrgicas, sólo encontramos significación estadística en el aumento de horas laboradas y que debían realizar sus actividades rápidamente los residentes del área quirúrgica.

En el Cuadro 4 se describen las implicaciones de estrés y acoso laboral que los médicos residentes refirieron y creían que lo anterior no estaba relacionado con situaciones familiares. Refirieron sentirse inseguros acerca de si el estrés tenía o no relación con las jornadas de trabajo. Opinaron que no deseaban cambiarse de especialidad ni de sede de su residencia médica. En cuanto a su opinión acerca del acoso laboral, se encontró que no se sentían sometidos a abuso laboral y que no habían sido amenazados ni humillados, que no habían tenido algún tipo de violencia física, ni habían sido acosados o intimidados. No se encontró significación estadística al comparar especialidades médicas con quirúrgicas en ninguna variable.

En el Cuadro 5 se observan los resultados de los factores psicosociales, los residentes considera-

ron competentes a sus compañeros de grupo, que se preocupaban por la cohesión grupal, y refirieron como amigables a sus demás compañeros. Sin embargo, describieron que sus jefes de servicio no siempre se preocupaban por ellos, que no les ayudaban a que trabajaran en equipo y a que realizaran bien su trabajo. Consideraban a los pacientes un poco difíciles, pero en su práctica clínica diaria, en lo referente a las implicaciones médicas, no entraban en conflicto con sus propios valores personales. La mayoría de los residentes ocultaban sus sentimientos, afirmaban estar conscientes de que sus errores podían dañar a las personas que atendían y consideraban que algún error cometido no había dañado seriamente a ningún paciente. Al comparar las especialidades médicas y quirúrgicas encontramos diferencias en cuanto al trato con pacientes difíciles, el compañerismo y el riesgo de producir daño a los pacientes; los dos últimos fueron mayores en las especialidades médicas.

En el Cuadro 6 se analizan los aspectos referentes a salud y bienestar, en los que se observa que la mayoría de los residentes consideró su calidad de sueño como regular, negaron haberse

Cuadro 4. Estrés y acoso laboral en médicos residentes

Estrés y acoso laboral	Media ± desviación estándar	Médicas	Quirúrgicas	p
Estrés en la residencia médica en los últimos seis meses	1.8±0.77	1.8±0.77	1.8±0.7	0.971
Habilidades médicas afectadas en los últimos seis meses por situaciones familiares y personales	3.4±1.0	3.4±1.0	3.4±1.1	0.799
Habilidades médicas afectadas en los últimos seis meses por situaciones laborales	2.9±1.0	2.9±1.0	2.9±1.1	0.961
Lo que más contribuye a su estrés son las situaciones laborales	2.2±0.9	2.2±.9	2.0±0.7	0.203
Se cambiaría de especialidad médica	4.2±1.2	4.2±1.2	4.6±0.7	0.011
Se cambiaría de residencia médica	3.9±1.4	3.9±1.4	3.8±1.6	0.877
En el último mes ha sido sometido a abuso laboral	3.8±1.1	3.8±1.1	3.8±1.0	0.992
En el último mes ha sido sometido a amenazas o humillaciones	3.9±1.0	3.9±1.0	3.9±1.0	0.821
En el último mes ha sido sometido a violencia física en su trabajo	4.9±0.3	4.9±0.3	4.9±0.2	0.963
En el último mes ha sido sometido a acoso o intimidación	4.3±1.0	4.3±1.0	4.5±0.9	0.276

Cuadro 5. Factores psicosociales en médicos residentes

Factores psicosociales	Media ± desviación estándar	Médicas	Quirúrgicas	p
Mis compañeros son competentes	1.7±0.6	1.6±0.6	1.6±0.7	0.596
Mis compañeros se interesan por mí a nivel personal	2.4±1.1	2.4±1.1	2.1±1.1	0.254
Mis compañeros son amigables	1.7±0.8	1.8±0.8	1.3±0.4	0.0001
Mi jefe de servicio se preocupa por el bienestar del personal	2.7±1.2	2.6±1.2	2.9±1.4	0.407
Mi jefe de servicio ayuda a que nuestro trabajo se realice	2.6±1.2	2.6±1.1	2.9±1.4	0.405
Mi jefe es bueno para lograr que se trabaje bien en equipo	2.9±1.3	2.9±1.3	2.9±1.4	0.888
Trata con pacientes molestos en su trabajo	2.7±0.9	2.5±0.9	3.1±0.9	0.009
Realiza actividades en las que entra en conflicto con sus valores morales	3.9±0.9	3.8±0.9	4.1±1.0	0.273
Su trabajo implica que oculte sus sentimientos	3.0±1.1	3.0±1.2	1.9±0.9	0.764
Puede causar daños físicos en su trabajo	2.3±1.3	2.4±1.2	1.8±1.1	0.029
Sus errores médicos pueden lesionar al paciente	4.2±0.7	4.3±0.6	4.0±0.8	0.265

Cuadro 6. Salud y bienestar en médicos residentes

Salud y bienestar	Media ± desviación estándar	Médicas	Quirúrgicas	p
Calidad de sueño	2.8±1.0	3.1±1.0	2.4±1.1	0.173
Se ha quedado dormido al conducir	4.1±1.1	4.2±1.0	3.7±1.5	0.132
Se ha quedado dormido en sesiones académicas	3.0±1.2	3.1±1.2	2.5±1.3	0.109
Su seguridad o salud están expuestos en su trabajo	2.8±1.1	2.9±1.1	2.4±1.0	0.081
Su trabajo afecta su salud	2.3±0.9	2.2±0.9	2.1±0.9	0.482
Ha trabajado enfermo en los últimos seis meses	2.2±1.4	2.1±1.3	2.2±1.5	0.812



quedado dormidos al conducir automóviles, pero aceptaron hacerlo frecuentemente durante actividades académicas, también creyeron que su salud y seguridad sí podían verse afectadas por su programa de residencia médica y que habían trabajado incluso estando enfermos, no se encontraron diferencias al comparar especialidades médicas con quirúrgicas.

DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio reportado en México en el que se midieron las jornadas laborales y sus repercusiones en médicos residentes de un Hospital General Regional de Seguridad Social de México. Nuestra unidad es el hospital de segundo nivel más grande de la zona de Occidente con 423 camas censables, con una plantilla de 330 especialistas y 140 médicos residentes, distribuidos en 12 especialidades. En nuestro estudio encontramos que las jornadas laborales en la mayor parte de las especialidades son, en promedio, de más de 80 horas/semana, con límites de 42 a 113 horas según la especialidad. Encontramos que las especialidades quirúrgicas laboran, en promedio, más horas a la semana comparadas con las especialidades médicas. Lo anterior en muchas de las especialidades nos ubica muy por arriba de las horas de trabajo sugeridas para médicos residentes en países industrializados, como Dinamarca o Estados Unidos, fenómeno que puede ocurrir en todo el país.

Nuestros resultados son de interés para el Sector Salud y, sobre todo, en el ámbito hospitalario. En estudios previos^{15,20} describimos una pérdida de la calidad de vida y desgaste profesional en médicos residentes sin establecer una relación entre las cargas de trabajo, horas laboradas y efectos en otras dimensiones aparte de la disminución de la calidad de vida. En Latinoamérica, Bocanegra¹² consideró que hay un riesgo significativo de errores cuando se trabaja más de 50 horas a la semana, y en países de la Unión Europea se tienen bien normadas las horas que

deben trabajar los médicos residentes en sus hospitales, que varían en diferentes países; por ejemplo, en Dinamarca con un máximo de 37 horas por semana contra 72 horas por semana en Australia, según lo reportado por Baldwin.²¹

En Estados Unidos desde hace 10 años se han reducido paulatinamente las horas de trabajo para los médicos residentes; esto basado en diferentes estudios, como los de Blum⁵ y Landrigan¹¹ en los que describen que una semana de trabajo ideal debe ser de un máximo de 50 horas y la duración máxima de guardias deben ser 11 horas, otorgándoles un periodo de cinco horas de tiempo de sueño. Los efectos más estudiados de estas cargas de trabajo en médicos residentes se enfocan primordialmente en la propensión a cometer errores, afectación en la calidad de vida, despersonalización, alteraciones en el estado de ánimo y depresión, así como alteraciones en el juicio médico.^{5-8,15,20} En Aguascalientes, México,²² se propuso reducir las horas de trabajo en médicos residentes, con la finalidad de que se le dé tiempo al médico residente para prepararse, leer y distraerse un poco.

Además, estudiamos los efectos que tienen estas jornadas laborales en cuanto a la capacidad de organización del trabajo; la mayoría de los participantes manifestó mayor estrés, no disponer de tiempo para otras actividades, visualizaron un sistema institucional rígido; sin embargo, lo matizaron con el argumento de que esto es necesario para su aprendizaje. En Estados Unidos desde el año 2000⁹ no se permite que los residentes laboren más de 80 horas por semana y tienen derecho a un día de descanso por semana, y no deben trabajar más de 24 horas continuas, muy diferente a la distribución de horas encontradas por nosotros en los residentes del área quirúrgica, quienes llegan a laborar hasta 36 horas continuas, con espacios de descanso incluso menores a cuatro horas.

En cuanto a los factores psicosociales encontramos un ambiente de trabajo amigable, a

excepción de que la mayor parte de las veces deben tratar con pacientes molestos, lo que los puede hacer más susceptibles a estrés. Señalaron la posibilidad de causar daños físicos en su trabajo; no obstante, negaron haber cometido algún error en el que hayan lesionado a algún paciente, lo que es contrario a lo que encontró Blum⁵ en su estudio, quien señala que las extensas horas de trabajo se relacionan con errores médicos y mala calidad de vida. Nuestros hallazgos son similares a lo encontrado por Aranda,²³ quien relacionó las jornadas laborales extensas con factores psicosociales negativos y con mayor incidencia de errores.

La mayoría de los encuestados no refirió tener mala calidad de sueño, ni que la deuda de éste influyera en la ocurrencia de accidentes automovilísticos, pero señaló que su salud sí se veía afectada por las actividades laborales, estos hallazgos se contraponen a lo encontrado por Blum²⁴ y Lockley,⁷ quienes encontraron que los turnos de trabajo ampliados aumentaban el riesgo de accidentes de vehículo de motor y se incrementaba el riesgo de accidentes durante el trayecto al trabajo, además, laborar cinco o más turnos prolongados aumentaba el riesgo de quedarse dormidos mientras conducían o si estaban detenidos en el tránsito.

Como fortalezas de nuestro estudio destacamos que es el primer estudio de investigación en México que trata el tema de jornadas laborales en médicos residentes, así como su problemática y relación con distintas variables de interés para los mismos, como la organización para el trabajo, factores psicosociales, estrés laboral, acoso laboral, las habilidades y perspectivas profesionales. Creemos que esto puede ser la pauta y el comienzo de distintas investigaciones que ayuden a que las jornadas laborales de médicos residentes estén normadas de acuerdo con un horario establecido, que marque horas mínimas y máximas sin que las instituciones en las que ellos dan sus servicios sobrepasen las mismas.

Sin embargo, como debilidades encontramos que en ningún país existe un instrumento validado para valorar jornadas laborales, misma limitación que se observa en estudios de características similares, como los de Landrigan^{9,11} en Estados Unidos. Otra limitación del estudio es que se tomó en cuenta la opinión de residentes sólo de un hospital de segundo nivel, en el que no existen todas las especialidades que hubiéramos deseado incluir y, por supuesto, el diseño descriptivo del estudio.

Es de suma importancia reconocer el tiempo real que los médicos residentes dedican a sus actividades laborales. En México suelen ser quienes proporcionan la mayor parte de la atención médica a los pacientes en hospitales públicos o de seguridad social. Encontramos jornadas laborales extensas en las especialidades de Anestesiología, Cirugía, Ginecología, Geriátrica, Medicina Interna, Nefrología, Pediatría y Urología de las 12 evaluadas, con afectación a todas las dimensiones, como: organización, habilidades, perspectivas laborales, estrés, salud y bienestar físico. Se requiere la atención de las autoridades correspondientes para regular y normar el trabajo de los médicos residentes que son contratados y formados en el Sector Salud de México.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana en materia de información en salud. NOM-035-SSA3-2012, Viernes 30 de Noviembre de 2012 DIARIO OFICIAL (Segunda Sección) 97- 128. (en línea) <http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/NOM-035-SSA3-2012.pdf> (con acceso el 11 de marzo de 2015).
2. Ley Federal del Trabajo. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Secretaría General. Secretaría de Servicios Parlamentarios. Nueva Ley Publicada En el Diario Oficial de la Federación El 1º de abril de 1970. Última Reforma Publicada DOF 30-11-2012. (en línea) <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/125.pdf> (con acceso el 10 de marzo de 2015).
3. Medición del tiempo de trabajo. Organización Internacional del Trabajo. Programa de actividades sectoriales informe II. Reunión de expertos en estadísticas del trabajo Ginebra, 1.º-10 de abril de 2008, pág. 1-41. (en línea) <http://www.>



- ilo.org/public/spanish/bureau/stat/download/mels2008/reptwo.pdf (con acceso el 10 de marzo de 2015).
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Contrato colectivo de trabajo 2011-2013. Talleres gráficos de México, 2012;400-406.
 5. Blum AB, Raiszadeh F, Shea S, Mermin D, et al. US public opinion regarding proposed limits on resident physician work hours. *BMC Med* 2010;8:33.
 6. Rosenbaum L, Lamas D. Residents' duty hours-toward an empirical narrative. *N Engl J Med* 2012;367:2044-2049.
 7. Lockley SW, Barger LK, Ayas NT, Rothschild JM, et al. Effects of health care provider work hours and sleep deprivation on safety and performance. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:7-18.
 8. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, et al. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med* 2005;352:125-134.
 9. Landrigan CP, Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Czeisler CA. Interns' compliance with accreditation council for graduate medical education work-hour limits. *JAMA* 2006;296:1063-1070.
 10. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, Cade BE, et al. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Engl J Med* 2004;351:1829-1837.
 11. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* 2004;351:1838-1848.
 12. Bocanegra Rivera JC. Sobrecarga laboral en los profesionales de la salud y su relación con la seguridad del paciente. *Revista Médico Legal*. Volumen XVIII. Mayo de 2012 N°1, 2012 6-13. (en línea) <http://www.medicolegal.com.co/articulo/subtema/898> (con acceso el 11 de marzo de 2015)
 13. Rodríguez Bermúdez IP. Efectos de la guardia de 24 horas sobre el desempeño del personal médico y la calidad de atención al paciente. *Revista Medicina* 2004;10. N° 1. (en línea) <http://editorial.ucsg.edu.ec/medicina/article/view/429/388> (con acceso el 10 de marzo de 2015).
 14. Fletcher KE, Underwood W 3rd, Davis SQ, Mangrulkar RS, et al. Effects of work hour reduction on residents' lives: a systematic review. *JAMA* 2005;294:1088-1100.
 15. Prieto-Miranda SE, López-Benítez W, Jiménez-Bernardino CA. Medición de la calidad de vida en médicos residentes. *Educ Med (Barc)* 2009;12:169-177.
 16. Harrocks N, Pounder R. Work group of Royal College of Physicians of United Kingdom. Working the night shift: preparation, survival and recovery. A Guide for junior doctors. *Clin Med* 2006;6:61-67.
 17. Questionnaire for Fifth European Survey on Working Conditions (2010). (En línea) http://doc.ukdataservice.ac.uk/doc/6971/mrdoc/pdf/6971_ewcs5_2010_questionnaire.pdf (con acceso el 10 de marzo de 2015).
 18. Cedillo L, Karasek R. Reliability and validity of the spanish version of the job content questionnaire among maquiladora women workers. *JCQ-Center* (En línea) Disponible en www.jcqcenter.org (con acceso el 15 de marzo de 2015).
 19. Cohen JS, Patten S. Well-being in residency training: a survey examining resident physician satisfaction both within and outside of residency training and mental health in Alberta. *BMC Med Educ* 2005;5:21.
 20. Prieto-Miranda SE, Rodríguez-Gallardo GB, Jiménez-Bernardino CA, Guerrero-Quintero LG. Desgaste profesional y calidad de vida en médicos residentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:574-579.
 21. Baldwin DC Jr, Daugherty SR, Tsai R, Scotti MJ Jr. A National survey of residents' self-reported work hours: thinking beyond specialty. *Acad Med* 2003;11:1154-1163.
 22. Acero I. Disminuirán horas de trabajo y guardias a médicos residentes para mejorar su calidad de atención médica. *La Jornada Aguascalientes*. 17 de enero del 2013; Sección Local, Sociedad y justicia. <http://www.lja.mx/2013/01/diminuiran-horas-de-trabajo-y-guardias-a-medicos-residentes-para-mejorar-su-calidad-de-atencion/> (con acceso el 10 de marzo de 2015).
 23. Aranda Beltrán C, Pando Moreno M, Salazar Estrada JG, Torres López TM, Aldrete Rodríguez MG. Factores de riesgo psicosociales laborales incidentes en la salud de los médicos de familia en Guadalajara, México. *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología* 2012;5:45-54. (En línea) http://works.bepress.com/cgi/viewcontent.cgi?article=1045&context=jose_salazar (con acceso el 10 de marzo de 2015)
 24. Blum AB, Raiszadeh F, Shea S, Mermin D, et al. US public opinion regarding proposed limits on resident physician work hours. *BMC Med Educ* 2010;8:33.



Estado nutricional y factores de riesgo en alumnos con sobrepeso de una universidad pública del estado de Chiapas

RESUMEN

Antecedentes: la obesidad es un importante problema de salud pública, con una tendencia que ha aumentado de manera importante en los últimos años y que afecta a todas las edades.

Objetivo: determinar los factores de riesgo que tienen los alumnos con sobrepeso de nuevo ingreso a la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas y tomar medidas correctivas para evitar complicaciones en su salud en el largo plazo.

Material y método: estudio descriptivo y transversal efectuado en alumnos universitarios con sobrepeso. Mediante un cuestionario se obtuvo información acerca del estado de salud y hábitos de alimentación. Entre las variables analizadas están: actividad física, consumo de alcohol, consumo de tabaco, circunferencia de cintura y frecuencia de consumo de alimentos.

Resultados: se estudiaron 123 alumnos, de los que 62% (n=76) eran del sexo masculino, con edades de 17 a 25 años. El 47% de los alumnos tenía antecedentes heredofamiliares de sobrepeso y obesidad y 72% no realizaba ningún tipo de ejercicio físico. Respecto a las adicciones, 20% reportó fumar y 20% refirió consumir bebidas alcohólicas. En cuanto a la circunferencia de la cintura, 63% de los sujetos tenían una circunferencia de cintura >94 cm y >80 cm (hombres y mujeres, respectivamente). En la frecuencia del consumo de alimentos se encontró que 75.5% de los alumnos no mantenía una alimentación variada.

Conclusión: de acuerdo con la frecuencia del consumo de alimentos, se identificó que la alimentación de estos jóvenes no es variada y es de mala calidad. Además, se reportaron malos hábitos alimentarios, lo que resulta en una conducta de riesgo para la salud debido a que, aunada al sedentarismo y el sobrepeso, condicionan un problema grave de salud pública a largo plazo.

Palabras clave: estado nutricional, sobrepeso, factores de riesgo.

Nutritional state and risk factors in overweighed students from a public university of Chiapas, Mexico

ABSTRACT

Background: Obesity is a major public health problem, with a trend that has increased dramatically in recent years and affects all ages.

Alex Arturo De la Cruz-Guillén¹
Ana Laura Zenteno-Díaz²
María Dolores Toledo-Meza³

¹ Gastroenterólogo clínico, posgrado en Hepatología. Maestro en docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH), catedrático de Gastroenterología en la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Pablo Guardado Chávez, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

² Licenciada en Nutriología, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas (UNICACH), Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

³ Química farmacobióloga, docente de la Facultad de Ciencias de los Alimentos y Nutrición, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas (UNICACH), Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Recibido: 30 de junio 2015

Aceptado: 2 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Alex Arturo De la Cruz Guillén
Médica Diamante
16 calle poniente norte 232, consultorio 204
29030 Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México
delacruzalex77@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Cruz-Guillén AA, Zenteno-Díaz AL, Toledo-Meza MD. Estado nutricional y factores de riesgo en alumnos con sobrepeso de una universidad pública del estado de Chiapas. Med Int Méx 2015;31:680-692.



Objective: To determine the risk factors that the overweighed students from the University of Science and Arts of Chiapas and to take corrective actions to avoid health complications in the long-term.

Material and method: A descriptive cross-sectional study was done in university overweighed students. Through a questionnaire, information about health and eating habits was obtained. The variables analyzed include: physical activity, alcohol consumption, smoking, waist circumference and frequency of food consumption.

Results: 123 students were studied, of which 62% (n=76) of youth were male, with an age of 17-25 years old. 47% of students had a family history of overweight and obesity. The 72% did no exercise. Regarding addictions, 20% reported smoking and 20% reported consuming alcohol. As waist circumference, 63% of young people had a waist circumference >94 cm and >80 cm (in men and women, respectively). While the frequency of food consumption was found that 75.5% of students did not carry a varied diet.

Conclusion: According to the frequency of food consumption, it was identified that food of these young people is not varied, it is of poor quality and indicates the presence of bad eating habits, becoming a behavior health risk because, coupled with the sedentary and overweight, determine a long-term serious public health problem.

Key words: nutritional status, overweight, risk factors.

ANTECEDENTES

La salud y la enfermedad constituyen uno de los aspectos más importantes en la vida de las personas. Una de las enfermedades que en la actualidad ha creado un efecto en la sociedad es la obesidad. Ésta es una afección crónica de origen multifactorial; en términos generales se define como el exceso de grasa (tejido adiposo) en relación con el peso.¹

La obesidad es un importante problema de salud pública con una tendencia que ha aumentado de manera importante en los últimos años y que afecta a todas las edades debido al cambio en los estilos de alimentación, con incremento en el consumo de grasas y azúcares y disminución de

la actividad física, especialmente en la población de las ciudades, que destina un gran número de horas a actividades sedentarias; además de tener aspectos que tienen que ver con la herencia y la genética.

En el caso de los jóvenes, el sobrepeso y la obesidad cada día son mayores; los patrones desordenados y las conductas alimentarias deficientes, aunados a la inactividad física, son factores que tienen como consecuencia la obesidad y provocan que ésta se mantenga y perdure hasta la edad adulta; asimismo, aumenta el riesgo de la aparición a temprana edad de enfermedades relacionadas con la obesidad; es decir, el exceso de grasa corporal es una afección preocupante debido que incrementa la morbilidad y mortalidad.

La obesidad es la alteración nutricia más común en países industrializados y alcanza proporciones significativas en países en vías de desarrollo; en la población, la obesidad se asocia con aumento en la morbilidad y disminución en la esperanza de vida.¹

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) analizó la información de 33,624 hombres y mujeres mayores de 20 años, en los que la prevalencia nacional de sobrepeso fue mayor en los hombres (42.5%) que en las mujeres (37%); mientras que la prevalencia de obesidad fue mayor en las mujeres (34.5%) que en los hombres (24%). También encontró una prevalencia de sobrepeso y obesidad que afectaba a cerca de 70% de la población (hombres y mujeres, 72 y 67%, respectivamente).²

A nivel estatal, los resultados de la ENSANUT 2006 en Chiapas reportaron la prevalencia de sobrepeso más obesidad, que fue de 64% en adultos mayores de 20 años (59% para hombres y 68% para mujeres), por lo que 6 de cada 10 personas tiene exceso de peso (Figura 1).²

Según la Organización Mundial de la Salud, el aumento del sobrepeso y la obesidad en todo el mundo es uno de los principales desafíos de salud pública. Personas de todas las edades y condiciones se enfrentan a este tipo de desnutrición y, en consecuencia, han aumentado las tasas de diabetes y de otras enfermedades relacionadas con el régimen alimentario.

La Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, por medio de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y de los Alimentos, realiza semestralmente un examen médico, llamado Proyecto de certificado médico, a todos los alumnos de nuevo ingreso, cuya coordinadora es la QFB María Dolores Toledo Meza. Debido a la relevancia del estudio y a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en estos alumnos se consideró impor-

tante conocer los factores de riesgo presentes en esta población de nuevo ingreso con sobrepeso, con el fin de elaborar estrategias en determinados individuos para que adopten patrones de alimentación saludables y actividad física, para de esta manera contribuir a mejorar su calidad de vida antes de que padezcan obesidad de grados más alarmantes.

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud, la obesidad ha mostrado un crecimiento mayor en países en vías de desarrollo que en los industrializados; de acuerdo con datos publicados por este organismo, en el mundo existen más de 1,600 millones de adultos

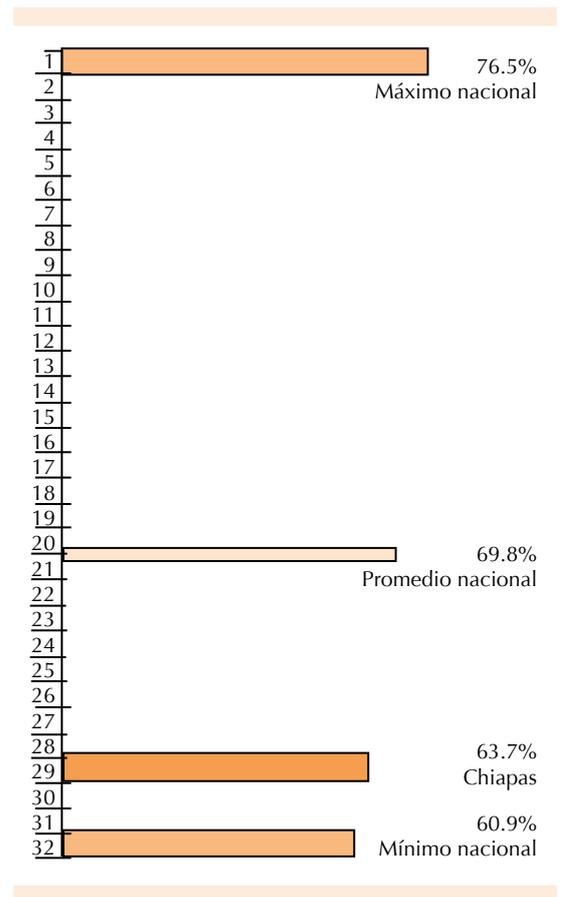


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso más obesidad en población de 20 años o más de Chiapas.



(mayores de 15 años) con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad; en 2005 existían en el mundo al menos 20 millones de personas menores de cinco años con sobrepeso. Además, este organismo internacional calcula que en 2015 habrá aproximadamente 2,300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad.³

En adolescentes, la ENSANUT 2006 analizó la información de 14,578 sujetos de 12 a 19 años; los resultados arrojados señalaron que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad; esto representa alrededor de 5,757,400 adolescentes en el país.⁴

En Chiapas, de una muestra de 840 mil adolescentes, 23% tuvo baja talla y 27% tuvo exceso de peso² (Figura 2).

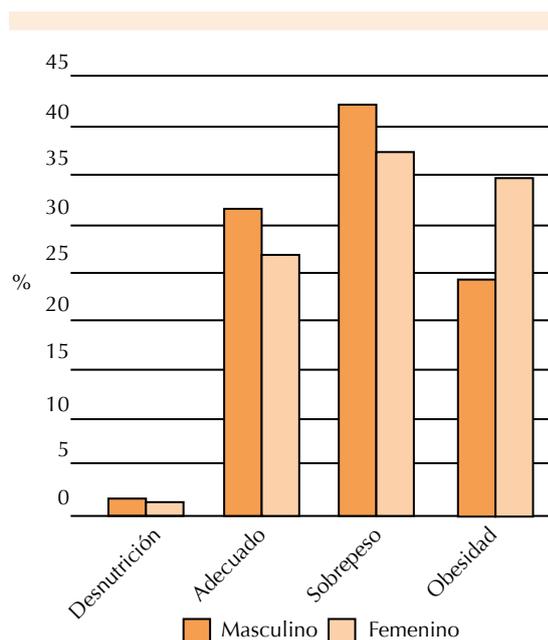


Figura 2. Distribución por sexo del estado nutricional, de acuerdo con el índice de masa corporal. ENSANUT 2006.

La prevalencia de sobrepeso más obesidad en el estado de Chiapas fue de 64% en adultos mayores de 20 años (59% para hombres y 68% para mujeres).² Figura 2

Definición de obesidad

La obesidad es una enfermedad en la que el exceso de grasa corporal se acumula a grado tal que la salud está en riesgo; por tanto, es una afección multifactorial, influida por factores sociales, ambientales, fisiológicos, metabólicos y genéticos.

Clasificaciones del IMC

Existen múltiples clasificaciones que toman en cuenta al índice de masa corporal para conocer el grado de obesidad de una persona (Cuadro 1). La aceptada a nivel internacional es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud;⁵ sin embargo, cada país adopta puntos de corte diferentes. Para México se usa el parámetro recomendado por la Norma Oficial Mexicana 043-SSA2-2005 para servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación (043-SSA2-2005).

Aunque el índice de masa corporal no es un indicador excelente de adiposidad en individuos musculados, como deportistas, es el índice utilizado en la mayor parte de los estudios epidemiológicos y el recomendado por diversas sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales para uso clínico, dada su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población.⁶ La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), además de la clasificación mencionada, añade la obesidad de tipo IV (extrema), con IMC >50 kg/m² para los pacientes que tienen indicaciones especiales en la elección de cirugía bariátrica.⁷

Cuadro 1. Clasificación del índice de masa corporal (kg/m²)

Fuente	Bajo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad		
Organización Mundial de la Salud	<18.5	18.5- 24.9	25.0-29.9	Grado I 30.0-34.9	Grado II 35.0-39.9	Grado III >40.0
Norma Oficial Mexicana 043-SSA2-2005	-	-	25.0-29.9	> 30		

Definición de sobrepeso

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad (NOM 08-SSA2-2010), el sobrepeso es un estado caracterizado por la existencia de un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m² y menor de 29.9 kg/m², y en las personas de estatura baja, igual o mayor de 23 kg/m² y menor a 25 kg/m² (Cuadro 2).⁸

Las señales de saciedad se producen en el estómago y tardan de 20 a 30 minutos desde que se comienza a comer. Las personas que comen muy rápido llegan a consumir gran cantidad de alimentos antes de que al cerebro le lleguen esas señales de saciedad. Y al contrario, si se come lentamente, dejando descansar el tenedor en el plato después de cada bocado, podrá tomarse sólo la cantidad necesaria de comida y no pasar hambre, porque transcurridos 30 minutos ya se está satisfecho. Es decir, si damos tiempo a que los procesos de saciedad aparezcan, no tendremos la necesidad de comer más de lo que nuestro organismo necesita realmente.^{9,10}

La alimentación debe ser equilibrada, con algunas variaciones para adaptarla a la situación concreta de cada joven. Sus principales objetivos son: cubrir las necesidades nutricionales, evitar carencias o excesos en los nutrientes y adquirir hábitos alimentarios correctos.

Al considerar lo anterior, nuestro estudio basa su problema de investigación en identificar los

factores de riesgo que tienen los alumnos con sobrepeso de nuevo ingreso a la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas y, de esta manera, planear estrategias de acción para que los estudiantes mejoren su calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y transversal efectuado en alumnos universitarios con sobrepeso. Estuvo dirigido a determinar “cómo fue” la situación de las variables que se estudiaron en la población, la presencia o ausencia de algo, la frecuencia con la que ocurrió, en quiénes, dónde y cuándo ocurrió determinada prevalencia. Se estudiaron las variables simultáneamente en determinado momento; en este caso fue en el periodo de julio de 2010 a febrero de 2011.

Población

En nuestro estudio, el universo se constituyó por una población total de 1,160 alumnos inscritos a la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas de julio de 2010 a febrero de 2011.

Cuadro 2. Clasificación del perímetro de la cintura y el riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas

	Normal	Obesidad abdominal	
		Riesgo alto	Riesgo muy alto
Hombres	<94 cm	94-102 cm	>102 cm
Mujeres	<80 cm	80-88 cm	>88 cm

Tomado de la referencia 9.



Se clasificó a todos los alumnos de acuerdo con el estado de nutrición y el índice de masa corporal, en donde se encontró: peso bajo en 107 alumnos (9.5%), peso normal en 719 alumnos (62%), sobrepeso en 241 alumnos (21%), obesidad I en 60 alumnos (5%), obesidad II en 25 alumnos (2%) y obesidad III en 6 alumnos (0.5%).

La población estuvo constituida por 241 alumnos con sobrepeso.

Muestra

La muestra se constituyó por 123 alumnos con sobrepeso y se aplicó la siguiente fórmula para obtener el tamaño de la muestra:¹¹

$$n = \frac{N \cdot Z_a^2 \cdot p \cdot q}{d^2(N-1) + Z_a^2 (p \cdot q)}$$

Donde:

N = Tamaño de la población; número total de historias (241 alumnos)

$Z_a^2 = 1.96^2$ (si el nivel de confianza es de 95%)

p = Tasa de prevalencia (en este caso, 20.7% = 0.207)

q = 1-p (en este caso, 1-0.207 = 0.793)

d = precisión (en este caso deseamos 5%= 0.05)

Resolución de la fórmula

$$n: \frac{(241 \times 1.96^2) (0.207 \times 0.793)}{0.05^2(241-1) + 1.96^2 (0.207 \times 0.793)} =$$

$$\frac{(925.82) (0.164)}{0.06 + 3.84 (0.164)} =$$

$$\frac{151.83}{1.23} = 123.4$$

Análisis estadístico

Se usó un método estadístico para recopilar, elaborar e interpretar datos numéricos por medio de la búsqueda de éstos y de su posterior organización, análisis e interpretación.

Las variables se calcularon como frecuencias relativas descritas en porcentajes y las frecuencias absolutas descritas como recuentos, comunicadas en gráficas y cuadros. Se utilizó el programa Excel de Microsoft Office 2003 para digitar y depurar los datos y el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 19.0 para procesarlos.

La aceptación de los sujetos para formar parte del estudio fue de carácter voluntario, por lo que los estudiantes no recibieron ningún incentivo económico o académico; además, podían retirarse del estudio en el momento que lo desearan sin que afectara sus actividades académicas.

Los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado por escrito para participar en el estudio después de que la investigadora les explicó la naturaleza, propósito, posibles riesgos y beneficios del mismo; además, los datos de los participantes se manejaron de manera confidencial.

A los alumnos con diagnóstico de bajo peso, obesidad grados I, II y III que se excluyeron del estudio, se les informó acerca de su estado actual nutricional y se les refirió a la clínica de nutrición, que dio a estos alumnos orientación alimentaria y la creación de su historial clínico de nutrición para su adecuada atención.

RESULTADOS

Del proyecto de certificado médico se encontró que sólo 62% de los alumnos está en su peso

ideal, según el índice de masa corporal; en la Figura 3 se observa la prevalencia de los diferentes grados de obesidad reportados en estos alumnos.

En este estudio participaron 123 alumnos de nuevo ingreso a la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas con diagnóstico nutricional de sobrepeso, de 17 a 25 años de edad, de los que 62% (n=76) de los jóvenes eran del sexo masculino.

El 47% de los participantes tenía antecedentes heredo-familiares de obesidad y sobrepeso (Cuadro 3).

El 24% de los alumnos tuvo antecedentes de enfermedades cardiacas. El 54.5% de la muestra tuvo antecedentes heredo-familiares de diabetes mellitus y 36% aceptó tener antecedentes de hipertensión arterial (Cuadro 3).

Comparado con un estudio parecido en jóvenes universitarios de Colima, México, donde la muestra fue de 821 alumnos (380 hombres y 441 mujeres), con edad promedio de 20 a 25 años de edad,¹² acerca de factores asociados con el sobrepeso y obesidad, resultó que nuestra población estudiada tuvo frecuencias más bajas de los mismos antecedentes heredo-familiares.

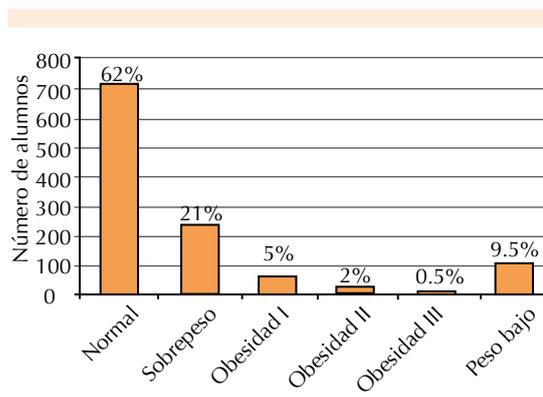


Figura 3. Distribución del estado nutricional de acuerdo con el índice de masa corporal de los alumnos.

La mitad de los alumnos tuvo antecedentes heredo-familiares de diabetes mellitus; esto es un factor de riesgo de padecer esta enfermedad en alguna etapa de la vida, aunado al sobrepeso ya existente en estos alumnos. Los antecedentes familiares de cualquier enfermedad permiten pronosticar mayor predisposición a padecer ésta; y debido a la interacción entre los rasgos genéticos, los factores ambientales y el comportamiento, los familiares comparten en mayor grado que la población general estos factores, que son muy difíciles de deslindar.

Más de 70% de la población estudiada no realizaba ejercicio (Cuadro 4). Estas cifras se asemejan a las de un estudio realizado en Colima, México, en el que se reportó una prevalencia de 74% de alumnos que no realizan ejercicio.¹² En Chile también se realizó un estudio similar con universitarios, en el que las prevalencias arrojaron que 81% de los alumnos es sedentario.¹³ Esto indica que los universitarios, a pesar de la edad y el acceso a todo tipo de información, tienen un porcentaje alto de inactividad física durante su tiempo libre; este factor de riesgo se asoció con el sobrepeso.

La frecuencia en el consumo de tabaco y alcohol en la población estudiada fue de 20% cada uno; en comparación con una investigación realizada en alumnos de la Universidad de Colima,¹² nuestras frecuencias resultaron menores a las que ellos reportaron, donde el consumo de tabaco y de alcohol fue de 25 y 67%, respectivamente.

En la Figura 4 se observa que 63% de los jóvenes tiene una circunferencia de cintura >94 cm y >80 cm (hombres y mujeres, respectivamente), lo que indica que estos alumnos tienen acumulación de tejido adiposo abdominal y riesgo de padecer enfermedades crónicas degenerativas, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.



Cuadro 3. Distribución de los factores de riesgo no modificables en la población estudiada

Antecedentes heredofamiliares	% total	Sexo			
		Hombre		Mujer	
		Recuento	%	Recuento	%
Obesidad y sobrepeso	47	32	42	26	55
Enfermedades cardíacas	24	16	21	13	28
Diabetes mellitus	54.5	36	47	31	66
Hipertensión arterial	36	22	29	22	47

Fuente: Zenteno D, Ana L, De la cruz GA, et al. Cuestionario Salud y hábitos alimenticios aplicado a alumnos con sobrepeso de nuevo ingreso a la UNICACH periodo julio 2010-febrero 2011. Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas.

Cuadro 4. Distribución de los factores de riesgo modificables en la población estudiada

Factores de riesgo modificables	% total	Sexo			
		Hombre		Mujer	
		Recuento	%	Recuento	%
Sedentarismo	72	50	66	39	83
Fuma	20	16	21	8	17
Consumo de alcohol	20	15	20	10	21

Fuente: Zenteno D, Ana L, De la cruz GA, et al. Cuestionario Salud y hábitos alimenticios aplicada a alumnos con sobrepeso de nuevo ingreso a la UNICACH periodo julio 2010-febrero 2011. Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas.

En la Figura 5 se muestran los hábitos alimentarios, en donde más de 50% de la población estudiada realiza tres comidas al día y en tiempo de consumo de los alimentos el porcentaje más elevado pertenece a los alumnos que tardan de 20 a 30 minutos, lo que es recomendable; comer despacio hace que se tenga mayor registro de las cantidades consumidas, evita comer en exceso, permite registrar la señal de saciedad, con lo que se previene el aumento de peso.

En la Figura 6 se observa la frecuencia del consumo de frutas y verduras; se aprecia que la dieta de la población estudiada no es variada; más de 80% no tiene frecuencia de consumo adecuado de frutas y verduras (Figura 7), si se compara con la guía alimentaria mexicana incluida en la NOM 043-SSA2-2005.

Un estudio similar realizado en Chile en jóvenes universitarios¹³ menciona que 13% de los estu-

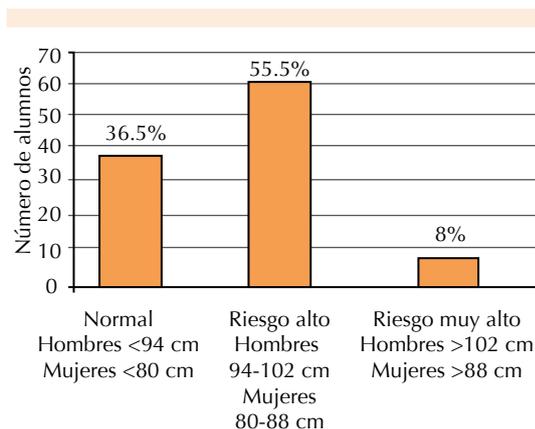


Figura 4. Circunferencia de cintura y riesgo asociado con enfermedades crónico-degenerativas en la población estudiada.

diantes consumen frutas y verduras diariamente, lo que se asemeja a los resultados de nuestra investigación.

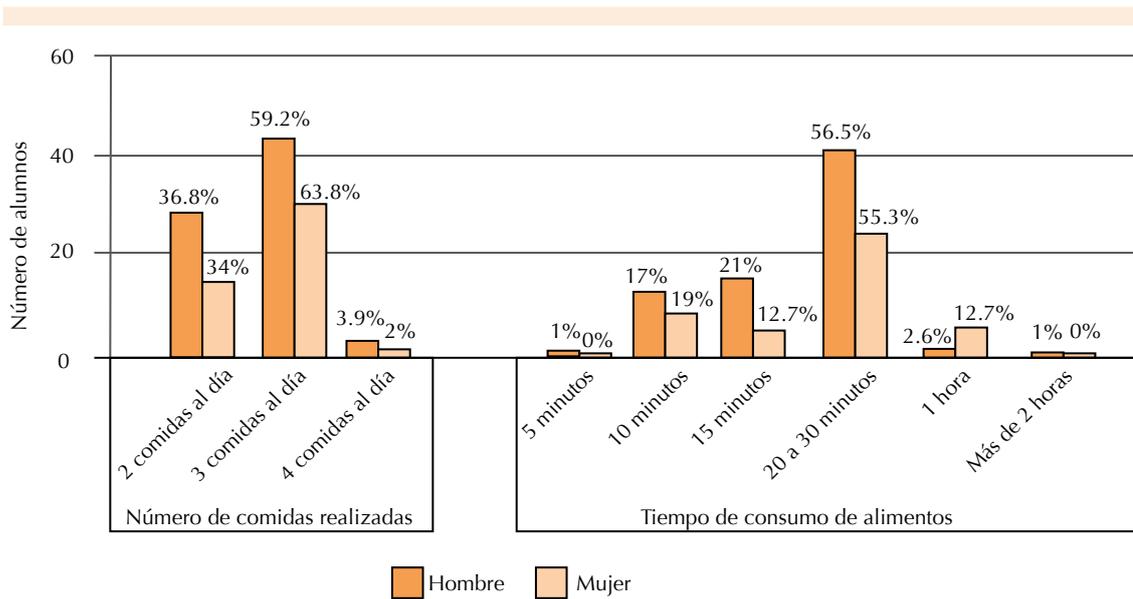


Figura 5. Distribución del número de comidas y tiempo de consumo en la población estudiada.

En la Figura 7 se muestra que 32% de la población estudiada consume diariamente el grupo de alimentos de leguminosas y alimentos de origen animal; y más de 60% no tiene una frecuencia de consumo adecuada de este grupo, lo que indica que la dieta de estos alumnos no es variada.

En el caso de los cereales, 39% de la población estudiada los consume más de cuatro veces por semana y más de 60% de estos alumnos no tiene una frecuencia de consumo adecuada. Según el Plato del buen comer, los cereales deben consumirse diariamente y de manera suficiente; esto indica que la alimentación de estos estudiantes no es variada (Figura 8).

Al comparar con un estudio en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y de los Alimentos de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, se estudió la frecuencia del consumo de cereales, donde los resultados arrojaron que los alumnos consumen cereales regularmente.

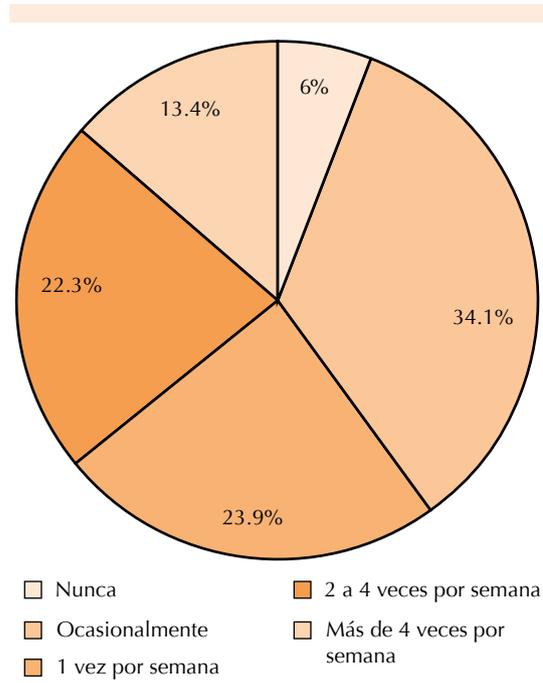
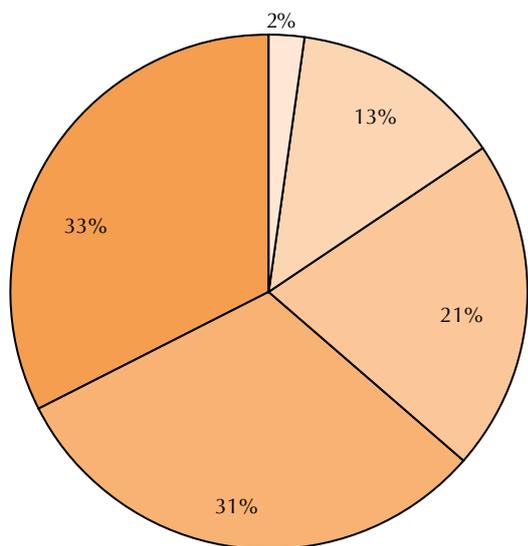
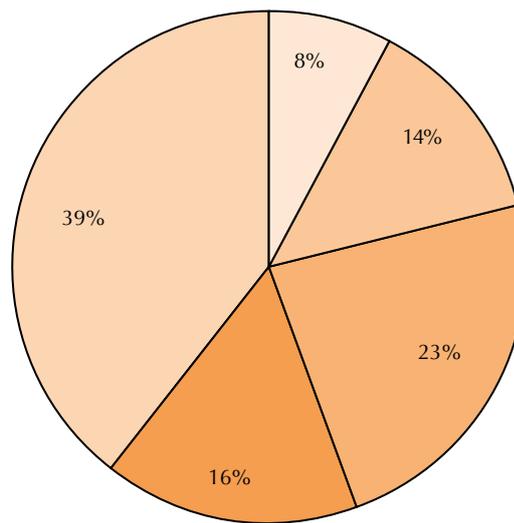


Figura 6. Frecuencia del consumo de frutas y verduras.



Nunca
 Ocasionalmente
 1 vez por semana
 2 a 4 veces por semana
 Más de 4 veces por semana

Figura 7. Frecuencia del consumo de leguminosas y de alimentos de origen animal.



Nunca
 Ocasionalmente
 1 vez por semana
 2 a 4 veces por semana
 Más de 4 veces por semana

Figura 8. Frecuencia del consumo de cereales.

De acuerdo con la Figura 9, 60% de la muestra afirmó consumir en sus comidas aceites de origen vegetal, como aceite de girasol y de oliva; este tipo de grasas pertenecen a las insaturadas, que se consideran más benéficas para el cuerpo humano, por sus efectos en los lípidos plasmáticos, y algunas contienen ácidos grasos que son nutrientes esenciales, porque el organismo no puede fabricarlos y el único modo de conseguirlos es mediante la ingestión directa.

En la Figura 10 se observa que las bebidas más consumidas por los jóvenes universitarios son los refrescos embotellados, que representan 39%, comparado con un estudio en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, que evaluó el consumo de refrescos embotellados, donde los resultados indicaron

que estas bebidas son las preferidas por alumnos universitarios; estas bebidas tienen un alto contenido de azúcares refinados y calorías, lo que repercute en el peso de las personas que las consumen; estos jóvenes tienden a preferir estas

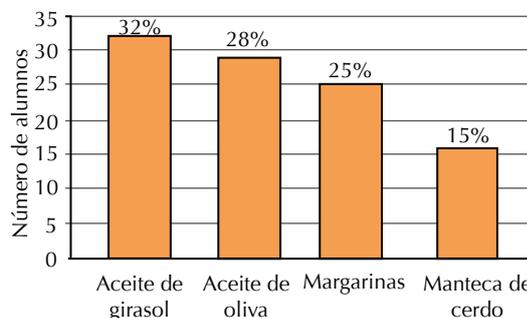


Figura 9. Frecuencia del consumo de aceites y grasas.

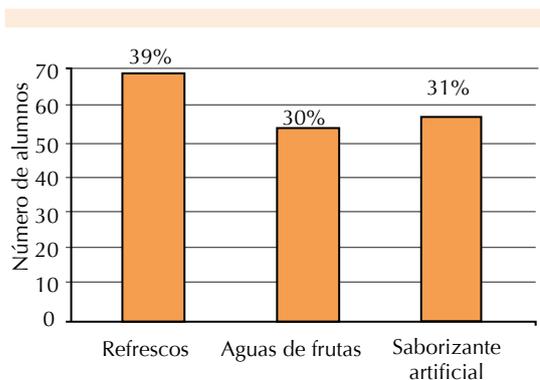


Figura 10. Bebidas preferidas por los jóvenes.

bebidas en lugar de consumir bebidas a base de frutas frescas, que aportan menos calorías y son más saludables; esto indica que la población estudiada tiene un hábito de consumo no saludable que se asocia con el sobrepeso.

Este estudio de frecuencia de consumo no determina si la cantidad consumida es la suficiente para alcanzar los requerimientos nutricionales, pero nos permite obtener información cualitativa acerca del número de veces que se consume un determinado alimento, pone de manifiesto la conducta alimentaria del individuo y sirve para comparar ésta con las recomendaciones nutricionales el Plato del Buen Comer.

DISCUSIÓN

La obesidad es un problema creciente y preocupante de salud pública. El síndrome metabólico que incluye a la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial condiciona un factor de riesgo importante para desencadenar una serie de entidades que repercuten en la salud de los jóvenes universitarios, como el hígado graso y la consecuente cirrosis hepática a largo plazo, así como la cardiopatía isquémica en la etapa adulta, como principales problemas de salud pública en escalas alarmantes. Es necesario implementar estrategias de prevención y

control para la población en general, enfocadas a jóvenes de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas. Debido a las cifras encontradas de sobrepeso en este estudio, las propuestas son:

Informar a los jóvenes acerca de las consecuencias que trae a largo plazo esta enfermedad, para prevenirla, realizar una conferencia en los auditorios de la institución, invitar a los directores de cada facultad e insistir a sus alumnos para que asistan a ella.

Concientizar a los estudiantes universitarios con carteles con información saludable en los que se explique de manera entendible y con ilustraciones los alimentos más recomendados y saludables, así como los beneficios que implica saber elegir alimentos saludables, dentro y fuera de la universidad, evitando el consumo de comidas rápidas y productos de harinas refinadas; estos carteles deben estar situados en la cafetería y en cada una de las facultades.

Plantear ante las autoridades universitarias (rectoría) la necesidad de implementar en todas las facultades de la institución la actividad física como materia obligatoria en los alumnos que estén en óptimas condiciones para su práctica.

Mediante este estudio, informar a los encargados de la clínica de nutrición de la institución la necesidad de complementar las mediciones antropométricas que se realizan con la plicometría para no sobrestimar algunos diagnósticos nutricios de sobrepeso y obesidad en los alumnos de nuevo ingreso.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la frecuencia del consumo de alimentos, se identifica que la mayor parte de la alimentación de estos jóvenes no es variada, perdió calidad e indica la existencia de malos hábitos alimentarios, lo que se transforma en una



conducta de riesgo para la salud. Si se compara con el Plato del buen comer, se encontró que 24.5% (n=30) de la población estudiada tiene hábitos de alimentación saludable al consumir los tres grupos de alimentos diariamente y 75.5% (n=93) indicó que no introduce en su alimentación diaria estos grupos, lo que hace que su dieta no sea variada.

El grupo de alimentos más consumido por los alumnos fue el de cereales y tubérculos (40%); y el grupo alimentario menos consumido fue el de frutas y verduras (27%), lo que coincide con lo observado en otros estudios.

Otros hábitos alimenticios observados en la población estudiada son: el consumo de mancha de cerdo en 15% de la población (fuente de ácidos grasos saturados que aumenta las concentraciones de colesterol en sangre y la acumulación de grasa en los tejidos) y el consumo preferente de bebidas embotelladas en 39%.

Una alimentación correcta es muy importante para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, en la mejoría del rendimiento, bienestar, calidad de vida y en el control de peso.

Los hábitos alimentarios constituyen uno de los mayores obstáculos para establecer planes alimentarios óptimos en la mayoría de las personas. Los hábitos, buenos, malos o indiferentes, son adquiridos y se fijan por repetición. Una buena alimentación se define por una buena dieta, que debe ser suficiente, completa, armónica y adecuada.

En cuanto a actividad física, predomina la población sedentaria, con 72%, lo que es un factor de riesgo para los alumnos con sobrepeso.

Los dos factores son de índole ambiental y, por tanto, son susceptibles de modificarse con medidas preventivas; si se resuelven estos dos factores (malos hábitos alimenticios y sedentarismo), en teoría el

problema se disminuiría en un gran porcentaje. Si no se logra disminuir, entonces en el futuro se tendrá una sociedad que necesitará y exigirá un incremento de los espacios físicos y mejores tratamientos para evitar complicaciones derivadas de la obesidad.

Asimismo, de otros factores de riesgo analizados se encontró que el consumo de tabaco y alcohol no representó un riesgo para la población con sobrepeso, con 20% cada uno.

El 47% de la población estudiada tiene el factor de riesgo de antecedente hereditario de obesidad y sobrepeso; sin embargo, los factores genéticos no actúan de manera aislada, sino que interactúan con el ambiente.

En cuanto a la circunferencia de cintura, 63% de la población estudiada con sobrepeso tiene riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas; además, esta medición antropométrica facilita la identificación de la obesidad abdominal y supera a otras opciones por su precisión; este porcentaje de los jóvenes de este estudio demuestra que el exceso de peso en ellos es causado por el exceso de grasa.

La formación de hábitos saludables favorece el bienestar de los profesionales y de la sociedad en general al incrementar sus capacidades, disminuir el riesgo de enfermedad y aumentar su productividad.

El cuidado de la salud de los futuros profesionales de nuestro país debe ser una prioridad para las autoridades universitarias, la sociedad y el propio individuo, debido a que éstos representarán un recurso humano importante para la economía y desarrollo del país.

REFERENCIAS

1. Kaufer, Horwitz, et al. Nutriología Médica. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2008;160.

2. Rodríguez Henry, et al. Nutrición. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, resultados por entidad federativa, Chiapas 2006. 1ª ed. México: SSA, INSP, 2006;83.
3. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso 2011;nota descriptiva N°311. [fecha de consulta: 01 abril 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
4. Olaíz Gustavo, et al. Nutrición. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. 2ª ed. México: SSA, INSP. 2006;88-97.
5. Aguilar, Arturo, et al. Prevalencia estacionaria de sobrepeso y obesidad en universitarios del sur de Veracruz, México. Medicina universitaria 2010;12.
6. Salas Jordi, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Medicina clínica 2007;128:184.
7. Aranceta J, et al. Documento de consenso: Obesidad y riesgo cardiovascular. Clínica e investigación en arteriosclerosis 2003;15:211.
8. Secretaría de Salud (Estados Unidos Mexicanos). Norma Oficial Mexicana 08-SSA2-2010: para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. México, 2010;5.
9. De girolami, Daniel H. Fundamentos de valoración nutricional y composición corporal. 1ª ed. Buenos Aires: El Ateneo, 2003;256-264. (no está señalada en el texto)
10. Rubio, MA y cols. Programa de formación y modificación de las actitudes para el control del peso. Madrid, 2001. Disponible en: <http://arrigohf.wikispaces.com/file/view/LibroForma.pdf>
11. Castilla-Serna L. Manual práctico de estadística para las ciencias de la salud. 1ª ed. México: Trillas, 2011;21.
12. Trujillo B, et al. Frecuencia y factores de riesgo asociados a sobrepeso y obesidad en universitarios de Colima, México. Revista Salud Pública 2010;12:197-207. [fecha de consulta: 20 abril 2011]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v12n2/v12n2a03.pdf>
13. Bustos, et al. Descripción de factores de riesgo para la salud general en estudiantes de 3er año de las carreras del área de la salud y humanistas de la Universidad de Concepción, 2007. Ciencia...Ahora 2008. [fecha de consulta: 20 abril 2011]. Disponible en: <http://www.ciencia-ahora.cl/Revista21/04FactoresRiesgoSalud.pdf>



Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica

José Carlos Herrera-García^{1,2,3}
Gardenia Atenea Sánchez-Casas^{1,3}
Luis Enrique Arellano-Jaramillo⁴
Sandra Lechuga-Hernández¹
Celia Carreto-Sulvaran¹
Ek Ixel Arellano-Montellano³
Rosario Ivon Contreras-Andrade²

¹ Departamento de Neumología, Hospital ISSSTEP, Puebla.

² Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Puebla.

³ Departamento de CardioNeumología, Fundación Madonna Di Guadalupe, Puebla, México.

⁴ Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

RESUMEN

Antecedentes: la administración de omalizumab en el tratamiento del asma moderada a severa persistente está claramente documentada en los pacientes de difícil control, disminuyendo la morbilidad y el ausentismo laboral.

Objetivo: describir la eficacia clínica de omalizumab en pacientes mayores de 18 años con fenotipo asma alérgica y no alérgica, mal control de los síntomas, FEV₁ menor a 80%, IgE entre 30 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas positivas o negativas en dos hospitales de referencia en la ciudad de Puebla, México.

Material y método: estudio prospectivo observacional de pacientes que fueron tratados con omalizumab en la indicación de asma alérgica o no alérgica moderada a grave persistente de enero de 2014 a enero de 2015. Se registraron la edad, sexo, peso, IgE y reactividad *in vitro* a los alérgenos perennes en su caso, FEV₁, tratamiento de base, exacerbaciones asmáticas y necesidad de corticoesteroides sistémicos o ingresos a urgencias, existencia de síntomas durante el día o que originaran despertares durante la noche al inicio del tratamiento, a las 8, 16, 32 y 52 semanas. Se recabaron los datos de efectos secundarios y los cambios en el tratamiento de base.

Resultados: se incluyeron 35 pacientes con peso medio de 67.3 kg (89-55 kg). La concentración basal de IgE antes del inicio de omalizumab fue de 202.5 UI/mL (10-564 UI/mL); 35 pacientes tuvieron función pulmonar reducida con FEV₁ promedio al inicio de 67% (54-78%). El FEV₁ a las 8 semanas fue de 67.5% (55-79%) y el FEV₁ a las 52 semanas fue de 73% (70-80%). La dosis media de omalizumab administrada cada 30 días fue de 222.8 mg (150-450). Se observaron reacciones adversas en siete pacientes, ninguno de ellos requirió suspensión del tratamiento; 23 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas y 12 pacientes concluyeron en pruebas cutáneas negativas. Al final del periodo de seguimiento 20 pacientes disminuyeron el tratamiento control (11 pacientes con asma alérgica y 9 pacientes con asma no alérgica); 28 pacientes tuvieron mejoría global, 18 pacientes en el contexto de asma alérgica y 10 pacientes en el contexto de asma no alérgica.

Conclusión: omalizumab produjo mejoría en el fenotipo no alérgico (vía de las células dendríticas). En ambos grupos se observó disminución en el número de exacerbaciones y de visitas a urgencias. El 93% de los pacientes tuvo mejoría global según criterios clínicos y no se observaron cambios estadísticamente significativos en el FEV₁, por lo

Recibido: 1 de julio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. José Carlos Herrera García
Fundación Madonna Di Guadalupe
Av. Kepler 2143
72190 Puebla, Puebla, México
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S y col. Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. Med Int Méx 2015;31:693-700.

que se concluye que la mejoría de los pacientes está dada en el contexto clínico y en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: asma moderada a grave persistente, asma alérgica, asma no alérgica, omalizumab, eficacia, contexto clínico.

Omalizumab in the treatment of persistent moderate to severe asthma in the context of allergic and not allergic asthma

ABSTRACT

Background: Omalizumab in treating persistent moderate to severe asthma is clearly documented in patients difficult to control, reducing morbidity and absenteeism.

Objective: To describe the clinical efficacy of omalizumab in patients older than 18 years with phenotype allergic and non-allergic asthma, poorly controlled symptoms, FEV₁ less than 80%, IgE between 30 and 700 IU/mL and testing skin positive or negative in two referral hospitals in the city of Puebla, Mexico.

Material and method: A prospective observational study with patients who were treated with omalizumab in asthma allergic indication or no moderate to severe persistent allergic from January 2014 to January 2015. Age, sex, weight, and IgE reactivity were recorded *in vitro* to perennial allergens, FEV₁, basic treatment, asthma exacerbations and the need for systemic corticosteroids or revenue emergencies, symptoms daytime or nighttime awakenings originated at the beginning of treatment and at 8, 16, 32 and 52 weeks. Side effects and changes in base treatment were collected.

Results: 35 patients with a mean weight of 67.3 kg (49-95 kg). The baseline IgE before the start of omalizumab was 202.5 IU/mL (10-564 IU/mL); 35 patients had reduced lung function with a FEV₁ at baseline average of 67% (54-78%). FEV₁ at 8 weeks was 67.5% (55-79%) and FEV₁ at 52 weeks was 73% (70-80%). The mean dose of omalizumab administered every 30 days was 222.8 mg (150-450). Adverse reactions were observed in 7 patients, none required discontinuation of therapy; 23 patients had positive skin tests and 12 patients had negative skin tests. At the end of follow-up period 20 patients had decreased control treatment (11 patients with allergic asthma and 9 non-allergic asthma patients); 28 patients showed overall improvement, 18 patients in the context of allergic asthma and 10 patients in the context of non-allergic asthma.



Conclusion: Omalizumab produced improvement in non-allergic phenotype (via dendritic cells). In both groups it was observed decreased number of exacerbations and emergency room visits; 93% of patients had overall improvement by clinical criteria and not statistically significant in FEV₁ changes were observed, thus, it is concluded that improvement is given in the clinical setting and the quality of life of patients.

Key words: moderate to severe persistent asthma, allergic asthma, non-allergic asthma, omalizumab, effectiveness, clinical context.

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que se distingue por obstrucción reversible al flujo aéreo, caracterizada por diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos.¹ En su fisiopatología participan diferentes tipos de células inmunitarias e inflamatorias. El 5 a 10% de la población asmática tiene asma grave persistente con síntomas respiratorios continuos con elevado número de exacerbaciones a pesar de recibir el tratamiento óptimo para estabilizar la enfermedad.² Este deterioro constante de la función pulmonar aunado a la inflamación continua de la vía aérea trae consigo un notable deterioro de la calidad de vida del paciente con alto grado de morbilidad y mortalidad secundarias a la remodelación bronquial.³ Con los tratamientos estándares actuales basados en la combinación de dosis altas de esteroides inhalados, agonistas B2 adrenérgicos y antagonistas muscarínicos de larga duración se logra de manera parcial el control de la enfermedad en pacientes con asma grave.⁴ Existen pacientes que a pesar de tratamiento persisten con síntomas que incapacitan sus actividades cotidianas. Existen pacientes asociados con alergia (asma alérgica) que, pesar de recibir el tratamiento óptimo, no tienen un control adecuado de sus síntomas en los que debemos considerar, según las guías internacionales, la

administración de fármacos de mantenimiento, como antileucotrienos, teofilina y omalizumab.⁵ En la población asmática alérgica se desarrollaron fenotipos asociados con no alérgicos, los pacientes que a pesar de tratamiento y métodos diagnósticos negativos de alergia han tenido mejoría con la administración de omalizumab con la fina conveniencia de mejorar la calidad de vida de los pacientes (teoría de la célula dendrítica).⁶⁻⁸ La inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo que juega un papel clave en los mecanismos inmunoinflamatorios que subyacen en el asma alérgica y no alérgica. Por ello, los tratamientos dirigidos a bloquear la acción de la IgE pueden resultar muy benéficos en el control de la enfermedad.^{9,10} Omalizumab es el único anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE aprobado para el tratamiento de asma alérgica moderada a grave persistente en pacientes con concentraciones séricas altas de IgE y prueba cutánea positiva y con síntomas no controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados. El tratamiento se administra vía subcutánea cada dos a cuatro semanas según las concentraciones circulantes de IgE sérica y peso del paciente.^{11,12} Omalizumab disminuye las concentraciones de IgE circulantes uniéndose a la región constante de IgE, evitando así la unión de la IgE a receptores de baja y alta afinidad (FcRI y FcRIII) y reduce la expresión de FcRI en basófilos y células de la mucosa

traqueobronquial. También se ha observado una atenuación del incremento de afinidad a FcRIII en células musculares lisas bronquiales *in vitro*.^{13,14} En el contexto de la teoría de la células dendríticas en los pacientes con asma no alérgica está basada en el intersticio donde inhibe su fijación a los FcRI en las células cebadas, los basófilos, las células dendríticas y las células de Langerhans reduciendo su expresión en la membrana de esas células. Cuando se inhibe la unión de la IgE a los receptores de superficie, la supervivencia celular y la sensibilidad a los alérgenos se modifican; de hecho, las células cebadas y los basófilos se tornan insensibles, en tanto que en las células dendríticas y de Langerhans se reduce la capacidad de presentación antigénica. En consecuencia, se produce un descenso significativo de diversas citocinas y, en consecuencia, menor reclutamiento de células dendríticas, linfocitos y eosinófilos en las mucosas y atenuación general del estado inflamatorio.¹⁵⁻¹⁸ La interacción de omalizumab con la IgE de membrana en los linfoblastos B y en las células de memoria también podría asociarse con efectos inmunológicos sustanciales, como lo sugieren los estudios *in vitro*. Asimismo, un ensayo reciente sugirió una menor síntesis de IgE por los linfocitos B en los pacientes tratados con omalizumab.¹⁹⁻²² La eficacia de omalizumab se ha evaluado en varios ensayos clínicos con distribución al azar y estudios posautorizados en adultos y en pediatría diagnosticados con asma alérgica y no alérgica moderada a grave como establecen las guías internacionales, demostrando ser un tratamiento costo-efectivo comparado con el tratamiento estándar.^{23,24} Se observó disminución en el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticoesteroides logrando mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se reportaron diferentes cambios en el FEV₁ (volumen espirado forzado en un segundo) al añadir omalizumab al tratamiento estándar logrando de manera contundente alivio de los síntomas,

mejoría de la calidad de vida y reducción de la morbilidad y mortalidad.^{25,26}

El objetivo de este estudio es describir la eficacia de omalizumab en dos hospitales de tercer nivel en pacientes de la consulta externa con asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica, con mal control de los síntomas, exacerbaciones, despertares nocturnos, FEV₁ menor a 80%, IgE total entre 10 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas positivas y negativas.

El objetivo secundario fue describir la seguridad mediante el registro de los efectos secundarios. Se realizó una valoración de la respuesta a las 8, 16, 32 y 52 semanas de tratamiento con la retirada del fármaco en caso de no haber alivio significativo de los síntomas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional controlado, efectuado en dos hospitales de referencia a la consulta externa de Neumología de Puebla (Hospital ISSSTEP, Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, y HUP, Hospital Universitario de Puebla), en el que se incluyeron todos los pacientes que seguirían un tratamiento con omalizumab en la indicación de asma moderada a grave persistente durante el periodo de enero de 2014 a enero de 2015. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes. La información confidencial de los pacientes se protegió de acuerdo con la normativa nacional establecida.

Los datos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica neumológica electrónica. Se registraron la edad, sexo, peso, valor de IgE, pruebas cutáneas, FEV₁ por espirometría posbroncodilatador, tratamiento al inicio con corticoesteroides inhalados a dosis altas asociado con un agonista beta-2, administración



de corticoesteroides sistémicos, número de exacerbaciones e ingresos a urgencias en el año anterior al inicio y al término de 52 semanas de tratamiento. Se obtuvieron los efectos secundarios registrados durante el tratamiento, así como el tratamiento concomitante al inicio y durante el mismo. El análisis estadístico se realizó con el sistema SPSS versión 19.0 (2010 SPSS Inc.).

RESULTADOS

Las características demográficas y las evaluaciones clínicas y funcionales de los pacientes incluidos en el ensayo se estudiaron al inicio del tratamiento y a las 8, 16, 32 y 52 semanas. Se incluyeron en el estudio 35 pacientes con asma moderada a grave persistente tratados con omalizumab (17 hombres y 18 mujeres). El peso medio al inicio del tratamiento fue de 67.3 kg (74.5 kg en hombres y 60 kg en mujeres), la concentración basal de IgE (UI/mL) antes de iniciar el tratamiento fue de 202.5 UI/mL (intervalo de 10-564 UI/mL), 30 pacientes tenían función pulmonar reducida con valor de FEV₁ al inicio del tratamiento de 67% (54-78%), a las ocho semanas de tratamiento con 67.5% (55-79%) y finalmente a las 52 semanas de tratamiento con FEV₁ de 73% (70-80%), con diferencia entre el inicio y el final de 6% ($p > 0.05$), sólo 3 pacientes alcanzaron FEV₁ de 80% (Cuadros 1 y 2).

La dosis media de omalizumab administrada cada dos y cuatro semanas fue de 228.5 mg (150-450

mg) con media de 28 dosis recibidas al final del estudio. El periodo de seguimiento fue de un año. Se observaron reacciones adversas en siete pacientes: tres pacientes con cefalea, tres pacientes con mialgias y artralgias y un paciente con infección de las vías aéreas superiores no complicada, ningún paciente suspendió el tratamiento; 22 pacientes tuvieron exacerbaciones al inicio del tratamiento que requirieron corticoesteroides sistémicos, al final del tratamiento sólo cinco pacientes tuvieron exacerbaciones; 25 pacientes requirieron acudir al servicio de urgencias al inicio del tratamiento, al final del año sólo un paciente acudió a urgencias. Sólo tres pacientes al inicio de tratamiento fueron hospitalizados, ningún paciente se hospitalizó al año de tratamiento con omalizumab; 28 pacientes tuvieron alivio notable de los síntomas y mejoría de la calidad de vida (18 pacientes con asma alérgica y 10 pacientes con asma no alérgica), mientras que siete pacientes tuvieron alivio parcial de los síntomas (cinco con asma alérgica y dos con asma no alérgica). Cuadro 3 y Figura 1

Todos los pacientes eran tratados con corticoesteroides inhalados a dosis altas asociados con un agonista beta-2 adrenérgico de corta y larga duración, así como dos antihistamínicos y esteroide intranasal. Respecto a los cambios producidos en el tratamiento de base con omalizumab, 28 pacientes tuvieron al menos un cambio durante el tratamiento; 14 pacientes tuvieron más de un cambio, 12 pacientes un cambio y 2 pacientes, hasta el momento, han suspendido el tratamiento por mejoría. Cinco pacientes requirieron conservar el tratamiento y en dos pacientes se incrementó la dosis de esteroide sistémico por aumento de los síntomas, se les consideró con mejoría parcial (Cuadro 4 y Figura 2).

DISCUSIÓN

La eficacia de omalizumab en los pacientes con asma moderada a grave ya se ha documentado,

Cuadro 1. Características demográficas (n=35)

Característica	
Edad (años)	34 (22-54) años
Hombres/mujeres	17/18
Peso(kg)	67.3 (55-89)
Hombres	74.5 (68-89)
Mujeres	60 (55-78)
Pruebas cutáneas (+/-)	23/12
IgE total (UI/mL)	202.5 (10-564)

Cuadro 2. Evaluaciones clínico-funcionales de los pacientes

	Inicio	8 semanas	16 semanas	32 semanas	52 semanas
FEV ₁ promedio(%)	66	67	69	69	70
Exacerbaciones graves que requirieron administración de corticoesteroides sistémicos	22	20	17	15	5
Visitas a urgencias	25	20	10	6	1

Cuadro 3. Evaluaciones clínico-funcionales de los pacientes (n=35)

	Al inicio	8 semanas	16 semanas	32 semanas	52 semanas
Exacerbaciones	22	20	17	15	5
Más de 3	5	2	1	0	0
2	10	9	8	7	3
1	7	7	4	5	1
0	0	2	4	3	2
Visitas a urgencias	25	20	10	6	1
Necesidad de hospitalización	3	2	1	0	0
Mejoría global	-	10	15	20	28
Alérgicos	-	5	12	15	18
No alérgicos	-	3	3	4	10
Mejoría parcial	-	4	3	0	7
Alérgicos	-	3	2	0	5
No alérgicos	-	1	1	0	2

Frecuencia de administración de omalizumab: cada 2 semanas: 5 pacientes; cada 4 semanas: 30 pacientes.

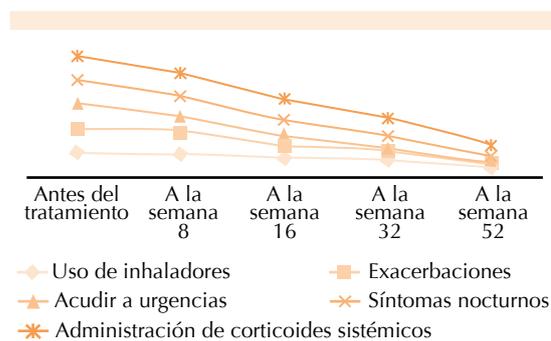


Figura 1. Comportamiento clínico de los pacientes tras la administración de omalizumab.

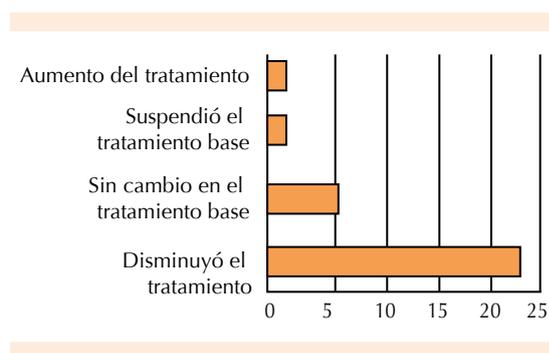
se evaluó en el estudio INNOVATE (*Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*), que incluyó 419 pacientes; aunque no todos recibieron dosis altas de esteroides inhalados, el análisis demostró que el número de pacientes

a los que se les suspenden los corticoesteroides inhalados o continúan sin ellos son el grupo de tratamiento con omalizumab vs los que no lo reciben; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el FEV₁ entre los dos grupos.

En los pacientes de este estudio se documentó la administración de triple terapia (beta-2 agonista de corta y larga acción, así como muscarínico agregado) más loratadina y montelukast, como parte del esquema local de los pacientes con asma moderada a grave tomando en cuenta ciclos cortos continuos de esteroide sistémico. El 80% de los pacientes tuvo alivio de los síntomas (64% alérgicos y 46% no alérgicos), lo que nos hace discutir la gran diversidad de sitios blancos de la molécula de omalizumab para inhibir el estímulo desencadenante de los síntomas, este

Cuadro 4. Desempeño de pacientes durante las 52 semanas de tratamiento

Tratamiento base	Al inicio (n)	8 semanas (n)	16 semanas (n)	32 semanas (n)	52 semanas (n)
Beta-2/muscarínico	35	30	25	17	7
Esteroides inhalados dosis altas, antihistamínicos					
Disminución de esteroide inhalado, antihistamínicos	10	11	12	13	14
Sólo disminución de esteroide inhalado	8	9	10	11	12
Retiro completo	0	0	0	1	1
Sin cambios	1	3	4	1	5
Aumento de tratamiento	0	0	2	0	2

**Figura 2.** Cambios en el tratamiento de base.

trabajo demuestra que los pacientes que no tienen estímulo alérgico dependiente se benefician de la administración de omalizumab en cuanto al alivio de los síntomas y mejoría de la calidad de vida. Los pacientes con asma moderada a grave se benefician de la administración de omalizumab como indicación de control. Hubo pocos efectos adversos, la mayor parte se catalogó como leve, los pacientes refirieron buena tolerancia al biológico por el alivio de los síntomas. Hubo dos pacientes que prácticamente dejaron el tratamiento y sólo se mantienen en control con dosis únicas de omalizumab.

CONCLUSIÓN

La adición de omalizumab al tratamiento de base permitió en la mayoría de los pacientes con asma moderada a grave sintomáticos no

respondedores al tratamiento de base disminuir el número de exacerbaciones y las visitas a urgencias, así como la suspensión o disminución en gran parte de los pacientes del tratamiento de base, siendo, en general, bien tolerado.

El 80% de los pacientes tuvo alivio de los síntomas y buena calidad de vida, sin mejoría significativa aún del FEV₁. El tratamiento del paciente asmático actual debe incluir a los pacientes en un contexto alérgico y no alérgico, lo que se demostró en este trabajo de investigación. Es necesario realizar la correcta evaluación de la respuesta a las semanas 8, 16, 32 y 52 tras el inicio de tratamiento valorando constantemente la probable disminución o suspensión del tratamiento si la respuesta es favorable o no deseada. En este trabajo se demostró mejoría significativa en el paciente con asma que había persistido con los síntomas con la administración de tratamiento de base y convencional contra la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Thomson N, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Medicine* 2011;102:3-7.
2. Pace E, Ferraro M, Bruno A, Chiappara G, et al. Clinical benefits of 7 years of treatment with omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. *J Asthma* 2011;48:387-392.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2007.

4. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:49-59.
5. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
6. Ficha técnica Xolair. Laboratorio, año. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf. Consultado el 17/10/2011
7. Volkmar M. Omalizumab: anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:101-106.
8. Lowe P, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma, PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *MR J Clin Pharmacol* 2001;72:306-320.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
10. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. A systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
11. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
12. Busse WW, Morgan WJ, Gergem PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;139:28-35.
13. Bousquet J, Siergiejko ZM, Swiebocka E, Humbert M, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678.
14. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-308.
15. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-1492.
16. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-708.
17. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
18. Lainier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-1216.
19. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;93:182-188.
20. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Asthma Immunol* 2007;120:1313-1317.
21. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Asthma Immunol* 2011;128:210-212.
22. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthmas. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10:463-467.
23. Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108685>. Consultado el: 02/08/2012.
24. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders>
25. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. *Prescribe Int* 2011;20:90-92.
26. Omalizumab 75 mg. Whatever the dosage, the drug should be avoided in severe persistent asthma. *Prescribe Int* 2011;20:262.

Everest[®]

Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica ^{1,2}



- **Controla por más tiempo la inflamación de vías respiratorias** ¹
- **Disminuye la frecuencia de corticosteroides inhalados** ^{1,2}
- **Disminuye la frecuencia de eventos agudos** ^{2,3}
- **Mejora la calidad de vida del paciente** ³



DE 6 MESES
A 2 AÑOS

Sobres con granulado
de 4 mg



DE 2
A 5 AÑOS

Tabletas masticables
de 4 mg



DE 6
A 14 AÑOS

Tabletas masticables
de 5 mg



DE 15
AÑOS
EN ADELANTE

Tabletas
de 10 mg



Infección de piel y tejidos blandos por el género *Aeromonas*

RESUMEN

El género *Aeromonas* es un integrante de la familia Aeromonadaceae. Las infecciones humanas causadas por *Aeromonas* spp son raras e incluyen enfermedades gastrointestinales, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, como neumonía, meningitis, endocarditis, osteomielitis y artritis séptica. Las infecciones de la piel y los tejidos blandos son las segundas en frecuencia que afectan al ser humano, después de las infecciones gastrointestinales. Los factores de riesgo asociados son la exposición a agua dulce o salada en lesiones producidas por traumatismo en pacientes que cursan con inmunodeficiencia, el uso de sanguijuelas con fines medicinales y terapéuticos en úlceras crónicas infectadas o para disminuir la estasis venosa en insuficiencia venosa periférica. El diagnóstico se basa en el aislamiento de la bacteria en los medios convencionales y el tratamiento va dirigido a la debridación, lavado quirúrgico y antibióticos específicos, lo que llega a causar sepsis grave y choque séptico en pacientes susceptibles. Se realiza una revisión del género *Aeromonas* en infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

Palabras clave: agua dulce, *Aeromonas*, infección de la piel y los tejidos blandos.

César Raúl Aguilar-García

Médico internista e intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de Texcoco Bicentenario, Instituto de Salud del Estado de México. Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 197, Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Oriente, México, DF.

Skin and soft tissues infection due to *Aeromonas*

ABSTRACT

The genus *Aeromonas* is a member of the family Aeromonadaceae. Human infections caused by *Aeromonas* are rare and include gastrointestinal diseases, infections of skin and soft tissue, pneumonia, meningitis, endocarditis, osteomyelitis and septic arthritis. Infections of skin and soft tissue are second in frequency affecting human after gastrointestinal infections. The associated risk factors include exposure to fresh water or salt in injury from trauma, in patients with immunodeficiency, the use of leeches for medicinal and therapeutic purposes in infected chronic ulcers or decrease venous stasis in peripheral vascular disease. Diagnosis is based on isolation of the bacterium in the mainstream media and the treatment is directed towards debridement, surgical scrub and specific antibiotics causing severe sepsis and septic shock in susceptible patients. This paper reviews the gender *Aeromonas* infections of the skin and soft tissues.

Key words: freshwater, *Aeromonas*, skin and soft tissue infection.

Recibido: 20 de abril 2015

Aceptado: 22 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. César Raúl Aguilar García
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital General de Texcoco Bicentenario
Francisco Sarabia s/n
56100 Texcoco de Mora, Estado de México,
México
miymc2010@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Aguilar-García CR. Infección de piel y tejidos blandos por el género *Aeromonas*. Med Int Méx 2015;31:701-708.

ANTECEDENTES

Las infecciones de la piel y tejidos blandos por *Aeromonas* pueden aparecer después de la exposición a agua dulce o salada, sobre todo si está asociada con traumatismo. Éste puede ser ocasionado por seres vivos u objetos inanimados del medio acuático, y aunque la variedad de microorganismos que pueden producir infección de la piel y los tejidos blandos después de la exposición al agua es muy grande, el género *Aeromonas* es uno de los más descritos en la bibliografía como causal de infecciones severas que pueden llevar al choque séptico y la muerte.^{1,2}

Epidemiología

El género *Aeromonas* está constituido por bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, oxidasa y catalasa positivos, ureasa negativos, distribuidos en agua dulce, estuarios y ambientes marinos. Las especies de *Aeromonas* causan un amplio espectro de enfermedades en peces, reptiles, anfibios, mamíferos y el hombre. La mayor parte de las infecciones cutáneas producidas por esta bacteria son precipitadas por un traumatismo al estar en contacto con el agua, aunque no es la regla; son poco frecuentes, pero cobran gran relevancia por su evolución y severidad, lo que amerita, en muchas ocasiones, además del tratamiento antimicrobiano, desbridamiento quirúrgico de las lesiones.³⁻⁶

Aeromonas spp se clasificó en la familia Vibrionaceae; sin embargo, se reclasificó posteriormente en la familia Aeromonadaceae, que son bacilos gramnegativos móviles, ubicuos, crecen fácilmente en agar sangre y MacConkey, y fermentan los carbohidratos (Figuras 1 y 2).

Cerca de 90% de las cepas tienen β hemolisis. Los sistemas comerciales para la identificación de la bacteria son de buena calidad; sin embargo, es de suma importancia identificar los potencia-



Figura 1. *Aeromonas hydrophila* en agar sangre.

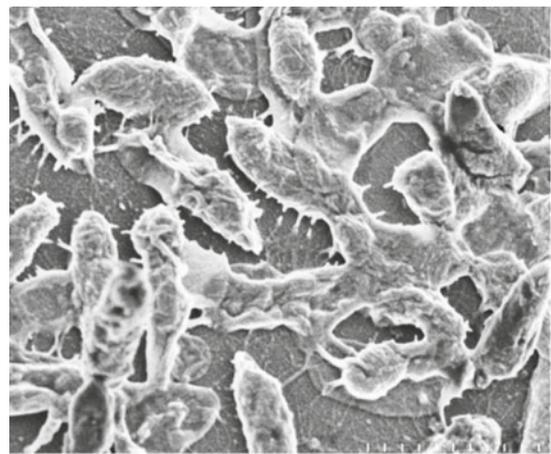


Figura 2. *Aeromonas hydrophila*. Microscopía electrónica.

los errores al momento de identificar la bacteria, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.⁷

Desde 1968, las publicaciones de Von Graevenitz y Mensch derivaron en reconocer a este



patógeno como causante potencial de infección en humanos; actualmente, la determinación de su origen es compleja debido a que las cepas poseen una variedad de factores de virulencia de diferentes asociaciones que provocan una diversidad de síndromes clínicos. En diversos estudios se pone de manifiesto que las especies de *Aeromonas* son capaces de adaptarse rápidamente a los medicamentos prescritos comúnmente en la práctica clínica diaria, lo que representa un riesgo para la salud pública.⁸

Clasificación

Aeromonas está dividido en dos grupos principales:

1. Especies mesófilas, móviles, que crecen en condiciones óptimas a 28°C; destacan ocho especies que pueden causar infección en los seres humanos.

2. Especies no móviles, que es un grupo más reducido, psicrófilo, cuya temperatura óptima de crecimiento es entre 22 y 25°C, por lo general, sólo causan enfermedad en los peces, constituida por una sola especie, *A. salmonicida*, que a su vez se subdivide en cuatro subespecies más.^{3,9,10} Se describen más de 21 especies de *Aeromonas*, aunque *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. veronii* biotipo sobria y biotipo *veronni* son las principales causantes de infección en el hombre; además, estas tres especies son las que se aíslan predominantemente en muestras clínicas y representan cerca de 91% de las cepas identificadas del género, mediante métodos genéticos; otros autores incluyen también a *A. jandaei* y *A. schubertii* como causales de infecciones en seres humanos. De estas especies, *A. hydrophila*, *veronii* y *schubertii* son las más comúnmente aisladas en infecciones de heridas en la piel y los tejidos blandos.^{3,8,11,12}

Las formas de aparición de estas infecciones son: celulitis, forunculosis, nódulos en la piel,

abscesos en los tejidos blandos, heridas infectadas, fascitis necrotizante, ectima gangrenoso, osteomielitis y mionecrosis. La evolución clínica y el pronóstico de estas infecciones varían mucho de acuerdo con el estado inmunológico de los pacientes. La bibliografía menciona que *Aeromonas salmonicida* infecta a ciertas especies de peces, como el pez dorado y los salmónidos, y provoca forunculosis, sepsis y muerte. Se hace referencia a que no es patógeno para el hombre; sin embargo, existe un reporte de caso de infección por esta especie en el hombre, con afección de la piel y los tejidos blandos que evolucionó con mionecrosis, choque séptico y terminó con la pérdida de la extremidad por desarticulación.⁶

Patogenia

La infección se produce normalmente en las extremidades, después de una lesión por traumatismo y con el antecedente de haber estado en contacto con agua o en un medio marino, y puede tornarse polimicrobiana. Muchas de estas infecciones se reportaron en los supervivientes del tsunami en Tailandia, en diciembre de 2004, y muchas especies de *Aeromonas* se aislaron en muestras de agua después de la inundación de Nueva Orleans, tras el huracán "Katrina", en 2005.¹³ Los hombres se ven más afectados, en una relación 3:1 respecto a las mujeres; la manifestación más común es la celulitis, que puede formar abscesos, progresar localmente a través de las fascias y formar ampollas. Los cuadros de mayor gravedad son la mionecrosis, la celulitis crepitante y el ectima gangrenoso, que pueden evolucionar a sepsis grave, choque séptico, pérdida de la extremidad e, incluso, la muerte.^{6,14-17} En pacientes inmunocompetentes, las infecciones son localizadas, sin bacteremia y con una evolución favorable. En la bibliografía se menciona que *A. hydrophila* es la especie asociada más comúnmente con infecciones de la piel y los tejidos blandos, además de ser la más descrita y estudiada en aproximadamente 60%

de los casos; seguida de *A. veronii* subtipo *sobria* en 17%, *A. veronii* subtipo *veronni* en 13%, *A. caviae* en 9% y *schubertii* en 1%. Cuando la infección es grave, la destrucción de los tejidos apercere en las primeras 72 horas y es causada por la mionecrosis de este patógeno; como ya se mencionó, generalmente esto dependerá de la competencia inmunológica del huésped.^{18,19}

¿Cómo se produce la infección?

Aeromonas en sus diversas especies es una bacteria que está en agua dulce o salada, como lagos, ríos, embalses y estuarios, y es más frecuente en climas cálidos; también puede contaminar el suelo húmedo, resiste el calor, el frío y el cloro. Algunas cepas de *A. hydrophila* (la más frecuente) producen una toxina llamada aerolisina, que causa daño tisular. La infección se produce cuando las bacterias que producen la toxina aerolisina entran en un área de piel lesionada, como una cortadura por afeitar, abrasión, una herida quirúrgica o picadura de insecto. El tratamiento con sanguijuelas también puede conducir a la infección, debido a que todas las sanguijuelas portan *A. hydrophila* en sus intestinos.²⁰ Las bacterias de *Aeromonas* también tienen hemolisinas con actividad necrotizante, que provocan licuefacción del musculo.

Cuadro clínico

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos por *Aeromonas* son poco frecuentes y se adquieren, la mayor parte de las veces, de manera extrahospitalaria, pero la adquisición nosocomial puede ocurrir ocasionalmente, luego de intervenciones quirúrgicas. Las formas de manifestación por estas infecciones se enumeran en el Cuadro 1.

Las manifestaciones cutáneas de la infección pueden acompañarse de fiebre, malestar general, leucocitosis, edema y eritema del sitio de la le-

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de infecciones de la piel y los tejidos blandos por *Aeromonas* spp

Celulitis
Con formación de ampollas
Con absceso subcutáneo
Crepitante
Sinérgica necrosante
Mionecrosis
Ectima gangrenoso
Infección de herida
Absceso subcutáneo localizado posquirúrgico
Forunculosis
Nódulo subcutáneo

sión, aunque la manifestación clínica y gravedad de la enfermedad pueden ser extremadamente variables. Esto se relaciona en gran parte con el estado inmunológico, enfermedades hepato-biliares (cirrosis), cáncer, linfoma y leucemias. Puede existir una evolución rápida, progresiva y grave con dolor, eritema, edema, acompañado de ampollas de contenido hemorrágico (que son más frecuentes en enfermos con cirrosis hepática) en el sitio de la lesión, generalmente en las extremidades, además de síndrome compartamental, bacteremia, choque séptico, lesión renal aguda y coagulación intravascular diseminada. Las infecciones que provocan sepsis por *Aeromonas* son indistinguibles de las causadas por otros gérmenes gramnegativos (Cuadro 2).^{3,21,22}

Existen algunos factores que influyen en el aumento de la mortalidad por infecciones, como: bacteremia por *Aeromonas*, infecciones polimicrobianas, insuficiencia renal al inicio de la enfermedad, varios hemocultivos positivos, infección adquirida en la comunidad y cirrosis hepática como enfermedad subyacente.

Diagnóstico

Aeromonas spp son organismos que crecen fácilmente en los medios de cultivo habituales, como agar sangre, agar chocolate o agar MacConkey,

**Cuadro 2.** Infección de heridas por *Aeromonas*

Tipo	Enfermedad	Frecuencia	Recuperación del paciente
Celulitis	Inflamación del tejido celular subcutáneo-EβH	Común	A menudo completa
Mionecrosis	Necrosis, hemorragia, licuefacción de tejido, gas	Rara	A menudo requiere amputación. Mortalidad alta cuando el HC+. Debridamiento y ATB
Ectima gangrenoso	Asociado con sepsis, ectima con borde eritematoso y centro necrótico	Menos común	A menudo fatal

aunque no se identifiquen de manera habitual y rutinaria. El diagnóstico de infección por *Aeromonas* puede sospecharse en una persona con una infección grave que involucra una lesión de la piel, de los tejidos blandos, o ambos, que ha estado expuesta al agua o recibió tratamiento con sanguijuelas. Se debe tomar cultivos de la secreción de las heridas y enviarlos al laboratorio, que reportará el crecimiento de la bacteria, así como su sensibilidad a los antibióticos. Esto es de suma importancia en pacientes inmunodeprimidos, descritos en la bibliografía con mayor factor de riesgo y evolución a la gravedad, con leucemia, linfomas, hepatocarcinoma, cirrosis hepática y diabetes mellitus,^{23,24} en quienes además de *Aeromonas*, las infecciones son a menudo polimicrobianas. *A. hydrophila* se reporta en muestras tomadas directamente de las lesiones; también debe considerarse en lesiones por mordedura de especies marinas, reptiles y anfibios (mordedura de serpiente).^{25,26}

Tratamiento

Aeromonas spp es sensible *in vitro* a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, trimetoprim con sulfametoxazol, aztreonam, quinolonas, imipenem y meropenem.^{14,27,28} *A. trota* es sensible específicamente a la ampicilina. La mayor parte de las cepas de *Aeromonas* son resistentes a penicilina, ampicilina (excepto *A. trota*), carbenicilina y ticarcilina. Es conocida la capacidad que las *Aeromonas* tienen para producir betalactamasas codificadas cromosómicamente y

que, en muchas ocasiones, no se detectan por los métodos convencionales; las de mayor frecuencia son *A. salmonicida*, *A. sobria* y *A. hydrophila*, que producen tres principales betalactamasas: una cefalosporina clase C, una penicilinas clase D y una metalobetalactamasa clase B del tipo CPHA.^{29,30} El tratamiento combinado de un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación es el adecuado contra las infecciones de la piel y los tejidos blandos por *Aeromonas*: cefotaxima 1-2 g cada 6 horas, ceftriaxona 1-2 g cada 12 horas, o ceftazidima 1-2 g cada 8 horas, adicionado a gentamicina, que es el aminoglucósido recomendando, son los de primera línea y sus dosis serán ajustadas de acuerdo con la función renal durante 10-14 días. Si hay alergia o contraindicación de la administración de cefalosporina, las quinolonas son una buena elección: ciprofloxacino 400 mg IV cada 12 horas o levofloxacino hasta 750 mg cada 24 horas, son alternativas razonables.

Sería lógico pensar en infecciones graves, como mionecrosis, e iniciar el tratamiento antibiótico con carbapenémicos, como imipenem o meropenem, porque el paciente puede evolucionar rápidamente a choque séptico con riesgo de muerte; sin embargo, existe controversia en este aspecto, pues se demostró resistencia a imipenem, relacionada con la producción de betalactamasas inducibles con acción especial en este carbapenem.^{14,31,32} Otros esquemas antibióticos a considerar son: cefepima o ceftiproma, 1 g cada 12 horas; trimetoprim-sulfametoxazol y en menor medida, tetraciclinas y aztreonam.

En un estudio realizado en supervivientes del tsunami en Tailandia en 2005, cuya infección por *Aeromonas* cobró gran relevancia, los antibióticos prescritos con mayor frecuencia y con buena respuesta fueron, en orden de frecuencia: aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas y carbapenémicos. Ante la sospecha de infecciones polimicrobianas, clindamicina se combinó con quinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación. Los antibióticos no recomendados debido a alta resistencia son: penicilinas, cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina), ampicilina, ácido nalidíxico y carbenicilina.^{11,18,33-36}

El tratamiento integral contra la infección de piel y tejidos blandos por *Aeromonas* requiere tratamiento médico y quirúrgico. Este último implica desbridamiento, aseos quirúrgicos; la incisión y el drenaje en heridas punzocortantes son esenciales, a la par del tratamiento antibiótico; incluso puede recurrirse a la amputación o desarticulación de la extremidad en casos graves, descritos en la bibliografía.^{6,16,37} Se describió que otra forma grave de infección por *Aeromonas* en la piel y los tejidos blandos es la fascitis necrotizante, específicamente por *A. hydrophila*, en la que existe un rápido inicio y progresión del proceso inflamatorio local, por lo general antecedido por un traumatismo. En algunos casos se describe crepitación; sin embargo, no es el común de todos los casos publicados en la actualidad. En la mayor parte de los casos reportados en pacientes inmunocompetentes y en inmunodeprimidos, la infección de los tejidos blandos y la sepsis suelen resistirse al tratamiento quirúrgico, incluso a la amputación y al tratamiento antimicrobiano, por lo que siguen un curso grave. Algunos reportes de casos de pacientes con fascitis necrotizante secundaria a *Aeromonas* señalan la muerte del paciente, aun si no está inmunodeprimido.³⁸⁻⁴⁰

Prevención

No hay vacuna disponible contra esta bacteria. Lo más importante es evitar el contacto físico con los microorganismos en el agua y ambiente marino (mar, lagunas, ríos), destinos turísticos, etcétera, con especial cuidado en personas susceptibles (diabéticos, cirróticos, pacientes con cáncer).

CONCLUSIONES

La infección de la piel y los tejidos blandos por el género *Aeromonas* es poco frecuente en la práctica clínica y existen muy pocos casos reportados en la bibliografía nacional y latinoamericana. Es el segundo sitio de infección por este género, después de las infecciones gastrointestinales. La especie *A. hydrophila* es la más comúnmente descrita que infecta la piel y los tejidos blandos. La bacteria *Aeromonas* está presente en el agua, con la capacidad de formar biopelículas y de colonizar sistemas acuáticos; se calcula que *Aeromonas* forma parte de 1 a 27% del total de bacterias en el agua potable, con implicaciones como posible fuente de infección; estas bacterias con frecuencia están aisladas en aguas estancadas y también se encuentran en varios alimentos, pescado, mascotas domésticas, invertebrados, reptiles y pájaros.

Se debe sospechar esta infección en los pacientes que hayan estado en contacto con el agua, medio acuático y, sobre todo, por lesiones secundarias a traumatismo y en pacientes que recibieron tratamiento con sanguijuelas. Los pacientes con cirrosis hepática, leucemia y diabetes mellitus son más susceptibles a la infección y pueden evolucionar a formas graves. La manifestación más común es la celulitis y las formas más graves son la mionecrosis y la fascitis necrotizante.

Aeromonas spp no se identifica de manera rutinaria en la mayor parte de los laboratorios



de microbiología. En caso de que se sospeche infección por *Aeromonas*, el laboratorio debe ser informado para identificar la bacteria. El tratamiento integral debe ser médico y quirúrgico, con debridación, aseos quirúrgicos y, de ser necesario, amputación y desarticulación de la extremidad si ésta es afectada. *Aeromonas* spp son resistentes a las penicilinas por su producción de betalactamasas; recientemente aparecieron cepas productoras de carbapenemasas.

REFERENCIAS

- Baddour LM, Sexton JD, Baron LE. Soft tissue infections following water exposure. UpToDate [en línea]. Disponible en: www.uptodate.com/.../soft-tissue-infections-followin.
- Carnahan MA, José SW. *Aeromonas*. En: Manual de bacteriología sistemática, 2ª ed. Brenner, Krieg, Staley, Garrity, editors. Manual de Bergey, Springer-Verlag, Nueva York: Ed. Williams y Wilkins, 2005.
- Horneman A, Morris JG, Calderwood SB, Baron LE. *Aeromonas* infections. UpToDate [en línea]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/aeromonas-infections?source=see_link
- Meik S, Tiscornia J, Arias M, Kien MaC, Pellerano G. Infección cutánea por *Aeromonas*. Med Cut Iber Lat Am 2001;39:23-25.
- Urrestarazo MI, Serrano N, Balebona E. *Aeromonas* sp en infecciones de piel y tejidos blandos. XXIX Jornadas venezolanas de Microbiología. Laboratorio de Microbiología, Instituto de Biomedicina, 2005.
- García AJ, Aguilar GC. Infección de tejidos blandos por *Aeromonas salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2014;30:221-226.
- Silva OF. *Aeromonas* spp. Rev Chil Infect 2011;28:157-158.
- Quiroga M, Lezcano MT, Talavera BM. *Aeromonas* spp involucradas en infecciones extraintestinales diagnosticadas en Centros de Salud de Posadas, Misiones. Rev Cien Tecnol 2009;11:27-33.
- Castro EG, Aguilera AG, Giono CS, Hernández RC, et al. El género *Aeromonas*, ¿un patógeno importante en México? Enf Infec y Micro 2002;22:206-216.
- Noterndame L, Bigawa S, Steirgewart Ag, Brenner DJ, Ollevier F. Numerical taxonomy and biochemical identification of fish associated motile *Aeromonas* spp. Syst Appl Microbiol 1996;19:623-633.
- Janda JM. Recent advances in the study of the taxonomy, pathogenicity, and infectious syndromes associated with the genus *Aeromonas*. Clin Microbiol Rev 1991;4:397.
- Vally H, Whittle A, Cameron S, et al. Outbreak of *Aeromonas hydrophila* wound infections associated with mud football. Clin Infect Dis 2004;38:1084.
- Ghenghesh KS, Ahmed SF, El-Kahlek RA, Al-Gendy A, Klena J. *Aeromonas*-associated infections in developing countries. J Infect Dev Ctries 2008;2:81-98.
- Wen-Chien Ko. *Aeromonas* species. Microbes [en línea]. Disponible en: <http://www.anitmicrobe.org/new/b74>.
- Voss LM, Rhodes KH, Johnson KA. Musculoskeletal and soft tissue *Aeromonas* infections: an environmental disease. Mayo Clin Proc 1992;67:422-427.
- Gold WL, Salit E. *Aeromonas hydrophila* infections of skin and soft tissue: Report 11 cases and review. Clin Infect Dis 1993;16:69-74.
- Tena D, González PA, Pérez MT, Bisquert J. Mionecrosis rápidamente progresiva por *Aeromonas veronii* biotipo sobria. An Med Interna 2006;23:540-542.
- Behera B, Bhorawal S, Mathur P, Sagar S, Singhal M, Misra MC. Post-traumatic skin and soft tissue infection due to *Aeromonas hydrophila*. Indian J Crit Care Med 2011;15:49-51.
- Chao CM, Lai CC, Tang HJ, Ko WC, Hsueh PR. Skin and soft-tissue infections caused by *Aeromonas* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;28:543-547.
- DermNet ZN. *Aeromonas* skin infection. Nueva Zelanda. Disponible en: <http://dermnetnz.org/bacterial/aeromonas.html>
- Tena D, Gimeno C, Díaz M, Bisquert J. Celulitis por *Aeromonas hydrophila* en anciana inmunodeprimida. An Med Interna 2007;24: 460-461.
- Chan FK, Ching JY, Ling TK, Chung SC, Sung JJ. *Aeromonas* infection in acute suppurative cholangitis: review of 30 cases. J Infect 2000;40:69-73.
- Ming CC. Skin and soft tissue infection caused by *Aeromonas* species in cancer patients. J Microbiol Immunol Infect 2013;46:144-146.
- Papadakis V, Poniros N, Katsibardi K, Charissiadou AE, Anastopoulos J, Polychronopoulou S. Fulminant *Aeromonas hydrophila* infection during acute lymphoblastic leukemia treatment. J Microbiol Immunol Infect 2012;45:154-157.
- Parker JL, Shaw JG. *Aeromonas* spp. Clinical microbiology and disease. J Infectol 2011;62:109-118.
- Dryden SM. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother 2010;65:35-44.
- Koehler JM, Ashdown LR. In vitro susceptibilities of tropical strains of *Aeromonas* species from Queensland, Australia, to 22 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:905-907.
- Ko WC, Lee HC, Chuang YC, Ten SH, et al. *In vitro* and *in vivo* combinations of cefotaxima and minocycline against *Aeromonas hydrophila*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1282-1283.

29. Hayes MV, Thomson CJ, Amyes SG. Three lactamases isolated from *Aeromonas salmonicida* including a carbapenemase not detectable by conventional methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:805-811.
30. Schadow KH, Giger DK, Sanders CC. Failure of the Vitek AutoMicrobic system to detect beta-lactam resistance in *Aeromonas* species. *Am J Clin Pathol* 1993;100:308-310.
31. Vila J, Marco F, Soler L, Chacón M, Figueras MJ. *In vitro* antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype sobria. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:701-702.
32. Walsh TR, Stunt RA, Navi JA, MacGowan AP, Bennett PM. Distribution and expression of b-lactamase genes among *Aeromonas* spp. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:171-178.
33. Hiransuthikul N, Tantisiriwat W, Lertutsahakul K, Vibhagool A, Boonma P. Skin and soft-tissue infections among tsunami survivors in Southern Thailand. *Clin Infect Dis* 2005;41:93-96.
34. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:13-17.
35. Wattanawaitunechai C, Peacock SJ, Jitpratoom P. Tsunami in Thailand—disaster management in a district hospital. *N Engl J Med* 2005;352:962-964.
36. Palu AP, Gomes LM, Miguel MA, et al. Antimicrobial resistance in food and clinical *Aeromonas* isolates. *Food Microbiol* 2006;23:504-509.
37. Larka UB, Ulett D, Garrison T, Rockett MS. *Aeromonas hydrophila* infections after penetrating foot trauma. *J Foot Ankle Surg* 2003;42:305-308.
38. Fletscher CG, Martínez GC, Galván VF. Fascitis necrotizante por *Aeromonas hydrophila* en un niño inmunocompetente: reporte de caso. *Rev Colomb Ortop Traumatol* 2013;27:222-226.
39. Chern CH, How CK, Huang LJ. Images in emergency medicine. Necrotizing fasciitis caused by *Aeromonas hydrophila*. *Ann Emerg Med* 2006;48:216-225.
40. Markov G, Kirov G, Lyutskanov V, Kondarev M. Necrotizing fasciitis and myonecrosis due to *Aeromonas hydrophila*. *Wounds* 2007;19:223-226.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Línea *cardiometabólica*



Acciones integrales para un problema latente

No. de autorización SSA: 143300202C6914



nuevo

RaaS®

Telmisartán

El antihipertensivo con beneficios metabólicos



1 toma al día

Línea *cardiometabólica*



RAAS® (Telmisartán) Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Telmisartán 40 y 80 mg. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Durante el embarazo y la lactancia. En sujetos con patología obstructiva de las vías biliares y en casos de insuficiencia hepática severa. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón funcional que son tratados con medicamentos que afectan al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona existe el riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal. Se recomienda monitoreo continuo de las concentraciones plasmáticas del potasio y de la creatinina cuando se administre Telmisartán a pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia con el uso del medicamento en pacientes con trasplante renal reciente. Telmisartán debe ser usado con extremo cuidado en pacientes quienes exhiben signos de hipotensión. Hay un incremento en el riesgo de hipotensión sintomática en la depleción de sales como sodio o volumen intravascular, especialmente después de la primera dosis. Debe ser corregida la depleción de volumen previo a la administración de Telmisartán; Telmisartán debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal que es estrictamente dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Ej. en pacientes con falla cardíaca congestiva severa o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis de la arteria renal). el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperozemia, oliguria y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda; Deberá tenerse precaución cuando se administren concomitantemente Telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, de complementos con potasio, con sustitutos de la sal que contienen potasio o de otros medicamentos que aumenten las concentraciones de potasio (heparina, etcétera) porque pueden dar lugar a un aumento en las concentraciones del potasio sérico; Telmisartán deberá ser utilizado con precaución en los pacientes con patología obstructiva de las vías biliares o con insuficiencia hepática, ya que Telmisartán es eliminado principalmente con la bile y, por lo tanto, se espera que tengan disminución en su eliminación, incrementado significativamente las concentraciones plasmáticas de Telmisartán comparados con los pacientes con función hepática normal. Así es que, en pacientes con insuficiencia hepática la terapia se iniciará con dosis reducidas, luego entonces se ajustará la dosis hasta alcanzar las metas clínicas; Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a tratamientos antihipertensivos que actúan mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, por lo que este medicamento no es recomendable en estos casos; Se recomendarán precauciones especiales en pacientes con estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, como ocurre con otros vasodilatadores, con estos patologías; Puede ocurrir hipocalcemia durante tratamientos con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o cardíaca. Es recomendable el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio en los pacientes en riesgo; Como ocurre con otros tratamientos antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en enfermedad cerebral vascular (ECV); A pesar de que Telmisartán es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra (una población de renina baja), generalmente hay una menor respuesta antihipertensiva en comparación con otros grupos étnicos. Una mayor proporción de pacientes de raza negra alcanzarán las metas de presión arterial cuando se combinan antagonistas de la angiotensina II con un diurético; No se han realizado estudios acerca de la habilidad para el manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, se debe tener en cuenta que puede suceder mareo o somnolencia como resultado de una terapia antihipertensiva. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Telmisartán no deberá ser administrado durante el embarazo y la lactancia. Se deberá cambiar a una terapia alternativa adecuada si se planea un embarazo. Durante el embarazo, las sustancias que actúan directamente sobre el sistema de la renina-angiotensina pueden causar daño e incluso la muerte al producto en desarrollo, por lo tanto, el Telmisartán está contraindicado durante el embarazo. Si se determina embarazo durante la medicación con Telmisartán, este último debe ser discontinuado inmediatamente. **EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS:** Las reacciones secundarias del medicamento listadas abajo se han acumulado de los estudios clínicos en pacientes tratados para hipertensión y de estudios posteriores a la comercialización (fase IV). El listado también toma en cuenta eventos adversos serios y eventos adversos que llevan a suspender el tratamiento que se reportaron en tres estudios clínicos de largo plazo que incluyeron 21,642 pacientes tratados con telmisartán para prevención de movilidad y mortalidad cardiovascular, por más de seis años; Infecciones: Infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores; Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad; Alteraciones oftálmicas: Desórdenes de la visión; Alteraciones laberínticas y del oído: Vértigo; Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, trastornos gástricos; Alteraciones de la piel y del tejido celular subcutáneo: Eccema, sudoración incrementada; Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y del tejido conectivo: Artralgias, migrañas, dolor lumbar, calambres en piernas o dolor de miembros inferiores y síntomas tipo tendinitis; Ataque al estado general: Dolor precardial, síntomas tipo influenza. Además, se han reportado en la fase de post-comercialización de Telmisartán (cuya frecuencia de estos efectos es desconocida): eritema, prurito, síncope/débil, insomnio, depresión, vómito, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) bradicardia, taquicardia, función hepática anormal/desorden de hígado, insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipercalcemia, disnea, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, astenia y falta de eficacia, han sido reportados. Como sucede con la administración de otros antagonistas de la angiotensina II, se han reportado casos aislados de angioedema, urticaria y otros eventos relacionados. Sea han reportado con poca frecuencia: descenso en la hemoglobina o un incremento del ácido úrico. También, se ha observado un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% en algunos casos), por lo que debe considerarse el monitoreo de éstos. Se han reportado elevaciones sucesionales como hallazgos de laboratorio, con una frecuencia semejante o menor a la del placebo. También, han sido reportados, incrementos de creatinina fosfoquinasa en sangre (CPK) de los pacientes tratados con Telmisartán desde su introducción en el mercado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO:** Telmisartán puede potenciar los efectos hipotensores de otros medicamentos antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones que sean de trascendencia clínica. Se ha observado con la digoxina un aumento de 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas (39% en algunos casos), por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes en estos casos. El tratamiento con AINEs (incluyendo ASA en dosis > 3 g/día e inhibidores COX-2) es asociado con insuficiencia renal aguda potencial en pacientes que son deshidratados. Los pacientes que reciben AINEs y Telmisartán deben ser hidratados adecuadamente y ser monitoreado su función renal desde el inicio del tratamiento combinado; Han sido reportados durante el tratamiento combinado con AINEs, un efecto reducido de fármacos antihipertensivos como Telmisartán por inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras pueden presentarse efectos sinérgicos con compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina como Telmisartán. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, mutagénico o carcinogénico. **DOSIS VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral; Telmisartán puede ser administrado antes o después de los alimentos. Dosis recomendada: 40mg a 80mg una vez al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis de 20mg. Puede incrementarse la dosis hasta 80mg/día en los casos en que no se obtenga la disminución esperada de la presión arterial. Cuando se considere un incremento de dosificación se debe tomar en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se obtiene generalmente tras 4 a 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Pacientes con hipertensión severa: se han utilizado dosificaciones superiores a 160 mg solo o en combinación con 12.5mg a 25mg de hidroclorotiazida diariamente, mismos que han sido efectivos y bien tolerados. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, incluyendo hemodiálisis. El medicamento no es retirado de la circulación mediante hemofiltración. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderado: dosis diaria máxima recomendable: 40mg. No es necesario efectuar ajustes de la dosificación en sujetos de la tercera edad. Niños y adolescentes: No existe información sobre la seguridad y la eficacia del Telmisartán en esta población. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información concretamente a sobredosificación en humanos. En caso de hipotensión sintomática, deberán instituirse medidas generales de sostén y lavado gástrico. Telmisartán no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con envase con 30 tabletas con 40 mg. Caja con envase con 30 tabletas con 80 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 12 años. Reporte los sospechosos de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o farmacovigilancia@liomont.com.mx. Hecho en México por LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C. V. Adolfo López Mateos No.68. Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México © Marca registrada Reg. Núm. 309M2014 SSA IV No. de Aviso: 153300202C172



Degludec: insulina de larga duración

RESUMEN

La insulina degludec es una insulina basal análoga de nueva generación con duración de acción ultraprolongada que tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico único que la hace superior a otras insulinas basales administradas durante mucho tiempo, como las primeras insulinas humanas. Algunas ventajas observadas con la insulina degludec son la reducción importante de hipoglucemia confirmada y particularmente de la hipoglucemia nocturna. Este efecto prolongado con una sola aplicación y la flexibilidad en su administración también son destacables.

Palabras clave: insulina, degludec, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemia.

Elvira Graciela Alexanderson-Rosas¹
Juan Francisco Llamas-Moreno²
María Guadalupe Castro-Martínez³
Paul Frenk-Barón⁴
Oscar Alejandro Romo-Pérez⁵
Jorge Alberto Mena-Madrado⁶

¹ Jefe de Unidad 108, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Profesor titular de tercer año de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Novo Nordisk México.

³ Directora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Profesora titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ Internista, Hospital Ángeles Mocel.

⁵ Internista, Hospital Español de México.

⁶ Director Médico, Centro Vitalia Polanco, México.

Degludec: a long-duration insulin

ABSTRACT

Insulin degludec is an analog basal insulin of new generation with ultra-prolonged action duration with a unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile that makes it superior to other basal insulins administered during a long time, such as the first human insulins. Some advantages observed with insulin degludec are the important reduction of confirmed hypoglycemia, particularly night hypoglycemia. This prolonged effect with one application and the flexibility in its administration are also noticeable.

Key words: insulin, degludec, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, hypoglycemia.

Recibido: 21 de abril 2015

Aceptado: 18 de agosto 2015

Correspondencia

Dra. Elvira Graciela Alexanderson Rosas
gralexanderson@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Alexanderson-Rosas EG, Llamas-Moreno JF, Castro-Martínez MG, Frenk-Barón P y col. Degludec: insulina de larga duración. Med Int Méx 2015;31:709-718.

ANTECEDENTES

La diabetes en el mundo, y especialmente en México, se ha incrementado de manera importante, en la actualidad la prevalencia nacional es de 14%. Se considera que para el año 2030 ésta será de 17.6%. En la actualidad, en México existen 10.6 millones de personas con diabetes; durante 2010 se gastaron 778 millones de dólares en su atención. Sin embargo, sólo 25% de los pacientes con diabetes alcanza la meta de control de hemoglobina A1c glucosilada de 7%, esto contribuye a que los pacientes sufran complicaciones microvasculares, entre las que destacan la retinopatía, la polineuropatía y la enfermedad renal crónica, y complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, la enfermedad vascular cerebral e incluso la enfermedad arterial periférica.

Pocos pacientes son tratados con insulina en México; sólo 6% de pacientes reciben insulina sola contra 72% que lo hacen con antidiabéticos orales, a pesar de que la falla secundaria a éstos es común y su administración se retrasa, por ejemplo, entre los médicos se ha identificado principalmente el temor a la hipoglucemia y de manera no tan importante del incremento del peso corporal.¹ Sin embargo, el Estudio Prospectivo del Reino Unido en Diabetes demostró en sus diferentes fases a 10, 20 y 30 años de seguimiento que el control glucémico es muy importante, sobre todo el alcanzado tempranamente de manera intensiva, porque se reducen las enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio. Este tratamiento intensivo incluye la administración de insulina.² En la actualidad, en un estudio realizado se detectó que 22% de los pacientes encontraba que los tiempos de aplicación fijos de las insulinas basales era difícil, sobre todo por los horarios rígidos³ y en otro estudio 28% planeaba sus actividades dependiendo de la administración de insulina.⁴ Por tanto, es necesario preguntarse ¿qué características debe tener una insulina basal ideal? la

respuesta debe incluir: duración de acción de al menos 24 horas para cubrir las necesidades del día con una sola inyección en todos los casos, menor riesgo de hipoglucemia, control de la glucemia, perfil farmacocinético plano, sin picos, perfil farmacodinámico reproducible, que proporcione un efecto de reducción de glucosa predecible cada día y flexibilidad con capacidad de modificar la hora de aplicación de día a día.

La insulina degludec es una insulina basal de nueva generación con duración de acción ultraprolongada, por su estructura y fórmula es única. Varios estudios farmacológicos clínicos muestran que su perfil farmacocinético y farmacodinámico es estacionario estable y plano con menor variabilidad de la glucosa en pacientes con diabetes tipos 1 y 2 en comparación con otros análogos basales. Su acción dura al menos 42 horas, con vida media de 25.4 horas con menor riesgo de hipoglucemia, sobre todo de la nocturna.^{5,6}

Farmacología de la insulina degludec

Las primeras insulinas desarrolladas carecían de periodos de acción prolongados, por lo que se realizaron las modificaciones a la estructura para lograr el efecto de alargar el periodo de acción, por ejemplo la incorporación de protamina en la formulación para crear una suspensión cristalina de hexámeros de insulina (insulina protamina Hagedorn, NPH), aumentar el contenido de cinc para retrasar la disociación de los hexámeros (Lente). Posteriormente se desarrollaron los análogos de insulinas basales para proveer un periodo de acción más largo y de esta manera cubrir los requerimientos de insulina por más tiempo y, además, reducir el riesgo de hipoglucemias, especialmente la hipoglucemia nocturna. El primer análogo fue insulina glargina que se obtiene mediante el cambio en el punto isoeléctrico de la molécula a un pH neutro menos soluble en el sitio de administración y que permite la precipitación en el tejido subcutáneo formando un depósito del que la insulina es



liberada lentamente. Posteriormente se introduce insulina detemir que se obtiene mediante la acilación con ligandos de ácidos grasos para permitir unión con albúmina.^{7,8}

Sin embargo, a pesar de estos desarrollos, los perfiles de variación de las insulinas para controlar la glucosa sanguínea en los pacientes eran diferentes: hasta de 68% con NPH, 48% con insulina glargina y 27% con insulina detemir.⁹

Degludec es una insulina basal de nueva generación neutra, soluble y con un periodo de acción ultraprolongado, desarrollada para su administración una vez al día en todos los pacientes.⁴

La estructura molecular de degludec es similar a la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, salvo la remoción de treonina en la posición B30 y la adición de un ácido graso de 16 carbonos unido a una lisina en la posición B29 mediante un espaciador de ácido glutámico. Esta conformación permite su asociación en dihexámeros en la presencia de fenol, que cierra los extremos de los hexámeros evitando que se asocien más de dos de ellos entre sí. Después de la inyección en el tejido subcutáneo, el fenol difunde rápidamente, lo que abre los extremos de los dihexámeros, permitiendo la asociación entre ellos y formando largas cadenas de multihexámeros.

En las cadenas de multihexámeros, la lenta difusión del cinc permite la disociación de monómeros únicamente en los extremos de las cadenas de manera lenta y constante a la circulación, lo que permite una absorción estable y gradual de la insulina con una cinética de orden cero que produce una acción hipoglucemiante constante. Además, este método de absorción y liberación prolongada otorga una duración ultraprolongada con vida media de más de 25 horas y duración de acción de más de 42 horas, y permanece en sangre hasta por 120 horas.^{5,7,10-16} Esta duración ultraprolongada le confiere a

insulina degludec un perfil farmacocinético de reducción de glucosa más estable y plano, con menor riesgo de producir hipoglucemia y, por tanto, coeficiente de variación menor al de las insulinas anteriores; al compararla contra insulina glargina esta variabilidad es cuatro veces menor (coeficiente de variación de 20% con insulina degludec, 82% con insulina glargina).⁵

Además del mecanismo de acción de insulina degludec, su característica de ser soluble permite que pueda ser coformulada con otras insulinas, por ejemplo un análogo de acción rápida como insulina aspart.^{11,12,15}

Insulina degludec en pacientes con diabetes mellitus 1

La terapia con insulina se requiere en todos los pacientes con diabetes mellitus 1 y en algunos con diabetes mellitus 2, para alcanzar los controles y metas de glucosa.¹⁷ Sabemos que uno de los riesgos en el tratamiento con insulina para los pacientes con diabetes mellitus 1 es la hipoglucemia. Los análogos de insulina de acción prolongada basal tienen mayor predictibilidad farmacodinámica, por lo que disminuyen el riesgo de hipoglucemia en comparación con los otros análogos de insulina, como la insulina glargina y detemir.¹⁸

En el estudio de Kiss y su grupo, después de 104 semanas de tratamiento, se observó que los pacientes con diabetes mellitus 1 experimentaron cifras similares de glucosa en ayunas, así como disminución de HbA1c en 0.27%, además de menor dosis de insulina y menor riesgo de hipoglucemia nocturna vs insulina glargina ($p < 0.001$). El menor riesgo de hipoglucemia se atribuye a su perfil de acción ultraprolongado y la menor variabilidad glucémica. Este menor riesgo es un efecto sostenido que favorece a los pacientes a aprender a titular y ajustar la dosis de insulina.¹⁸

En otro estudio, el primero en evaluar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas en el estado estable de degludec, usando un clamp euglucémico de 26 horas en pacientes con diabetes mellitus 1 de edad avanzada, Korsatko y colaboradores demostraron que fue bien tolerada y se alcanzó el estado estable a los dos a tres días.¹⁹

Si bien las insulinas son efectivas para todos los pacientes con diabetes, la hipoglucemia y el miedo a la hipoglucemia (asociadas con la insulina) retrasan el inicio e intensificación, limitando a los pacientes a alcanzar las metas de control glucémico. En otro estudio, la proporción total de pacientes con hipoglucemia nocturna confirmada fue de 70% con degludec vs 82% con glargina y de hipoglucemia severa de 9% con degludec vs 12% con glargina en pacientes con diabetes mellitus 1.

Kalra y su grupo mostraron que en los pacientes tratados con degludec fue menor la hipoglucemia nocturna confirmada (35%) vs insulina glargina. Con base en estos resultados degludec es de particular beneficio en los pacientes mayores que tienen mayor riesgo de hipoglucemia debido a una mayor comorbilidad y complicaciones de la enfermedad.¹⁷

Insulina degludec en pacientes con diabetes mellitus 2

En los pacientes con diabetes mellitus 2 el tratamiento farmacológico inicial generalmente se efectúa con antidiabéticos orales, conjuntamente con un plan de alimentación y ejercicio. Sin embargo, dadas las características de la diabetes mellitus 2 de ser una enfermedad crónica con disfunción progresiva de las células beta del páncreas, el tratamiento con insulina será necesario en caso de no alcanzar los objetivos de control metabólico. Varios estudios indican que el tratamiento con insulina en estos pacientes

habitualmente suele ser necesario nueve años después del diagnóstico.²

En un ensayo de fase II, realizado por Kupčová, la adición de insulina degludec administrada una vez al día junto a un tratamiento oral con metformina demostró buen control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2, además de mostrar menor incidencia de hipoglucemia en comparación con el tratamiento con glargina (aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa).²⁰

En el estudio ONCE LONG, con distribución al azar, controlado, abierto y multicéntrico de 52 semanas de seguimiento en el que se eligieron pacientes con diabetes mellitus 2 que no habían recibido insulina previamente, pero tratados con antidiabéticos orales (metformina con o sin inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 [DPP-4]),²¹ los resultados mostraron no inferioridad en la eficacia de degludec con respecto a glargina, con diferencia estimada en la disminución de la HbA1c entre ambos grupos de 0.09% (IC 95%: -0.04 a 0.22) y diferencia estimada entre ambos grupos estadísticamente significativa de -7.74 mg/dL ($p=0.005$) para la glucosa en ayuno favorable a degludec. La tasa de hipoglucemias globales confirmadas fue similar entre ambos grupos. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemias nocturnas y graves fue significativamente inferior con degludec (tasa de episodios nocturnos por paciente-año de exposición: 0.25 vs 0.39; IC 95%: 0.42 a 0.98; $p=0.038$, y tasa de episodios graves: 0.003 vs 0.023; IC 95%: 0.03 a 0.70; $p=0.017$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de acontecimientos adversos ni en la ganancia de peso entre los dos tratamientos.

En el estudio ONCE ASIA se eligieron pacientes con diabetes mellitus 2 sin tratamiento previo con insulina que eran tratados con antidiabéticos orales (metformina, IDPP4 o acarbosa).²² Los pacientes de ambos grupos registraron disminu-



ciones similares de la HbA1c (degludec: 1.2%; glargina: 1.3%) y la GA (99.9 y 101.8 mg/dL, respectivamente). La tasa global de hipoglucemia confirmada fue 18% menor en el grupo tratado con insulina degludec a las 26 semanas de seguimiento, mientras que fue 37% menor en la fase de mantenimiento (tras la semana 16 de estudio), aunque sin significación estadística. Con degludec también se redujo la tasa de hipoglucemia confirmada nocturna en 38%. Esta reducción se incrementó a 48% en la fase de mantenimiento (a partir de la semana 16), pero este aumento no tuvo significación estadística. El perfil de seguridad de ambos regímenes insulínicos fue similar, incluido el incremento de peso.

La intensificación del tratamiento mediante la administración de una pauta basal/bolo se evaluó en el estudio BEGIN Basal-Bolus Type 2 en una población de 1,006 pacientes adultos con diabetes mellitus 2; se estudió la eficacia y la seguridad de una administración diaria de degludec o glargina durante 52 semanas, manteniendo un régimen oral con metformina, pioglitazona o ambas.²³ En este estudio se confirmó la no inferioridad de degludec con respecto a la reducción de las concentraciones de HbA1c a las 52 semanas, la diferencia media desde el inicio fue de -1.1% con degludec y de -1.18% con glargina (0.08%; IC 95%: -0.05 a 0.21; $p=NS$). No hubo diferencias significativas en la tasa de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7% (degludec 49% vs glargina 50%). En cambio, la tasa de hipoglucemias globales confirmadas fue significativamente inferior en el grupo con degludec en comparación con glargina (11.1 vs 13.6, respectivamente; IC 95%: 0.69 a 0.99; $p=0.0359$; 18% de reducción de riesgo). Además, se registró menor incidencia de hipoglucemias confirmadas nocturnas (1.4 vs 1.8, respectivamente; IC 95%: 0.58 a 0.99; $p=0.0399$; 25% de reducción de riesgo). Estos datos se confirmaron en el análisis del periodo de mantenimiento (semanas 16 a 52). La incidencia

de episodios graves de hipoglucemia fue baja en ambos grupos, sin que se detectaran diferencias significativas. Asimismo, el perfil de seguridad de degludec fue similar al de glargina, con tasa de acontecimientos adversos graves y no graves similar entre ambos grupos.

Los sistemas de administración de insulina actuales permiten la administración de dosis máximas de 80 UI de insulina, pero se observa que incluso 20 a 30% de los pacientes requieren dosis superiores. Por ello, y a fin de administrar dosis más altas de insulina en una única inyección (hasta 160 unidades), se estudió una formulación de degludec de 200 UI/mL en un ensayo clínico abierto, controlado, de 26 semanas de duración.²⁴ El tratamiento combinado de degludec y antidiabéticos orales resultó ser no inferior en cuanto a eficacia con respecto a la misma combinación con glargina, con disminución similar en la HbA1c de 1.3% puntos. La reducción de las concentraciones de GA, en cambio, sí fue significativamente mayor en el grupo de degludec (-7.59 mg/dL; $p=0.02$). Las tasas de hipoglucemia confirmada global y nocturna por paciente y año de exposición fueron igualmente menores con degludec, aunque no se alcanzó significación estadística. La formulación de 200 UI/mL de degludec registró una incidencia de acontecimientos adversos similar a la de glargina.

También en pacientes con diabetes mellitus 2 se evaluó la posibilidad de implementar una pauta flexible de administración de degludec, con intervalo de 8-40 h entre inyecciones. En un estudio en fase II se concluyó que la pauta flexible de degludec aseguraba un control glucémico óptimo (no inferioridad en el estudio de reducción de la HbA1c a las 16 semanas de tratamiento) y una tasa similar de hipoglucemias comparada con su administración una vez al día o la de glargina.²⁰ El ensayo en fase III fue controlado, con distribución al azar, paralelo, abierto

y multicéntrico, de 26 semanas de seguimiento, en el que se seleccionaron 459 pacientes adultos con diabetes mellitus 2 a los que se les administró en una relación 1:1:1 insulina degludec de forma fija o flexible o glargina.⁶ Además, estaba permitido a criterio médico el tratamiento con antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona o sulfonilureas). El grupo experimental con pauta flexible de degludec demostró no inferioridad con respecto a la pauta fija a las 26 semanas de tratamiento. La diferencia estimada entre los tratamientos de glucosa en ayuno al final del estudio fue significativamente menor para la pauta flexible de degludec con respecto a glargina (-7.56 mg/dL; $p < 0.05$); en cambio, no hubo diferencias significativas entre el tipo de administración flexible o fija. La tasa de hipoglucemias confirmadas globales fue similar entre los tres grupos, sólo se apreció disminución de 23% en la incidencia de hipoglucemias nocturnas en el grupo de pauta flexible de degludec en comparación con glargina (tasa de episodios por paciente año: 0.6 vs 0.8; RET: 0.77; IC 95%: 0.44 a 1.35; $p = \text{NS}$), aunque esta tasa fue 18% superior a la obtenida en el grupo de pauta fija de degludec ($p = \text{NS}$). Los datos de seguridad mostraron una tasa de acontecimientos adversos similar entre los tres grupos, con ganancia de peso igualmente comparable.

Con base en los estudios previos, el tratamiento con degludec, nuevo análogo de insulina basal de acción ultralenta, tiene beneficios de seguridad adicionales sobre los agentes terapéuticos disponibles. Fundamentalmente se observa menor tasa de hipoglucemias nocturnas en los pacientes con diabetes mellitus 2, con evidencia de disminución de hipoglucemias globales confirmadas en estos pacientes.

Degludec tiene un perfil farmacocinético plano y vida media larga, lo que implica menor variabilidad, reducción significativa del riesgo de hipoglucemias, así como flexibilidad en la forma de administración. Estas características pueden

favorecer el cumplimiento terapéutico y mejorar la eficacia de las pautas de insulina en pacientes con diabetes mellitus 2.

Insulina degludec en poblaciones especiales

En la práctica clínica nos encontramos frecuentemente con pacientes que no se asemejan a los incluidos en los ensayos clínicos controlados habituales. El desarrollo clínico de insulina degludec consideró algunos de estos pacientes, haciendo estudios y análisis específicos para tres grupos de pacientes a que nos enfrentamos frecuentemente; éstos son: pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática y adultos mayores. A continuación se resume la información específica acerca de la administración de insulina degludec en estos grupos.

Insuficiencia renal

Alrededor de 30% de las personas con diabetes padece algún grado de insuficiencia renal. Además, la diabetes es la primera causa de insuficiencia renal terminal. Los ensayos clínicos controlados en el desarrollo de insulina degludec incluyeron exclusivamente sujetos con fases leves de insuficiencia renal (creatinina sérica menor a 1.4 mg/dL). Para evaluar pacientes con fases más graves de insuficiencia renal crónica, Kiss y colaboradores¹⁸ hicieron un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal crónica estratificando según la depuración de creatinina en leve (50-80 mL/min), moderada (30-49 mL/min), severa (<30 mL/min) y en hemodiálisis. A estos sujetos se les aplicó una dosis de 0.4 U/kg de insulina degludec y se tomaron muestras periódicas de sangre para evaluar las concentraciones. Los resultados mostraron que las curvas se mantuvieron estables a pesar del grado de la insuficiencia renal crónica; demostraron con esto que las propiedades farmacocinéticas de la molécula se mantienen en esta población y recomiendan que no se haga ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica.²⁵



Insuficiencia hepática

Otra situación clínica frecuente es la coexistencia de cirrosis hepática y diabetes. Para evaluar este grupo de pacientes Kupčová y colaboradores²⁰ hicieron un estudio de farmacocinética de insulina degludec incluyendo sujetos con diferentes grados de insuficiencia hepática clasificándolos por su estadio en la escala de Child-Pugh (A, B y C). No encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos comparando los grupos con hepatopatía con los controles con función hepática normal. Con base en esto no recomiendan ajustes de dosis en sujetos con insuficiencia hepática.

Adultos mayores

Cada día la cantidad de personas mayores de 65 años que padecen diabetes mellitus se incrementa.²⁶ Estos pacientes son particularmente susceptibles de padecer episodios de hipoglucemia asociados con el tratamiento de la diabetes. Los episodios de hipoglucemia severa en este tipo de pacientes se asocian con incremento en el riesgo de disfunción autonómica cardíaca, caídas y demencia. Además, los pacientes tienden a vivir o estar solos, por lo que las consecuencias de hipoglucemia inadvertida son más frecuentes y severas. Por ello, una insulina con un perfil farmacocinético plano, como degludec, es la insulina ideal para esta población en la que evitar la hipoglucemia es de gran importancia clínica. La estabilidad de las propiedades farmacocinéticas de este medicamento en adultos mayores se corroboró mediante el estudio realizado por Korsatko y colaboradores¹⁹ en el que se comparó a sujetos jóvenes contra mayores de 65 años con diabetes mellitus tipo 1. Después, un meta-análisis¹⁷ de los datos de sujetos mayores de 65 años incluidos en todos los estudios fase III del desarrollo de la molécula (917 pacientes en total) demostró que la tasa de hipoglucemias confirmadas e hipoglucemias nocturnas confirmadas

fue significativamente menor en los tratados con insulina degludec (comparado contra glargina). Con esto se confirma que esta insulina es eficaz y se asocia con menos hipoglucemias que glargina en el grupo específico de adultos mayores; además, debido a su perfil farmacocinético y la vida media ultraprolongada, puede tener un beneficio adicional en cuanto a la flexibilidad de horario de aplicación, con lo que el paciente puede administrar su tratamiento con insulina.

Insulina degludec: flexibilidad

Los dos análogos de insulina basal actualmente disponibles representan una mejora con respecto a la generación anterior de insulina humana de acción intermedia. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos basales cumple plenamente con los criterios de una insulina basal ideal. Las mejoras deseables incluyen: perfil de acción plano, duración de acción más prolongada, disminución de la variabilidad en la absorción y disminución adecuada de las cifras de glucosa; sin que incrementen la actividad mitogénica.²⁷

El objetivo de la terapia de reemplazo con insulina basal es la simulación endógena de insulina durante el ayuno. Las formulaciones de insulina basal de acción prolongada pretenden simular la respuesta fisiológica de la insulina endógena a través de la liberación continua de bajas concentraciones de insulina desde el sitio de inyección durante un periodo prolongado.

Además de un mal apego al tratamiento,²⁸ las personas tienen horarios de trabajo irregulares que les impiden apegarse a un esquema rígido de administración de insulina; algunos otros requieren viajar con frecuencia y podrían beneficiarse al aplicar su insulina en un horario adecuado para ellos sin afectar el control glucémico o incrementar el riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, la mayor flexibilidad en la dosificación

depende fundamentalmente de que la insulina tenga una duración de acción lo suficientemente prolongada para que logre un estado de equilibrio estable y permita la aplicación de insulina en diferentes horarios, evitando picos y valles, lográndose así los objetivos de control de la glucosa.²⁹

La duración de la acción de detemir y glargina es casi de 24 horas en los pacientes con diabetes tipo 1 y puede superar las 24 horas en sujetos con diabetes mellitus 2. Está demostrado que ninguna de estas insulinas tiene evidencia alguna de acumulación no deseada; de hecho, ambas mostraron disminución en el riesgo de padecer hipoglucemia en comparación con insulina NPH en diversos estudios clínicos. A pesar de ello, ninguna de estas insulinas logra el perfil ideal de una insulina de acción ultralarga en todos los pacientes y a cualquier dosis.²⁷

Una de las ventajas de degludec es el incremento en la flexibilidad de la dosificación, asociado con su duración de acción ultralarga. La flexibilidad en la dosificación de degludec se investigó en dos ensayos clínicos en fase 3 en los que se compararon dos regímenes de dosificación de degludec. En el primero, tras la administración de degludec en horario flexible comparando un régimen de aplicación de una vez al día en horario fijo de degludec o de glargina para pacientes con diabetes mellitus 1 y 2. En estos estudios se demostró que insulina degludec podía administrarse con un horario flexible sin que perdiera su estado de equilibrio.³⁰

En los sujetos con diabetes tipo 1 tratados con degludec se redujeron los episodios de hipoglucemia nocturna a favor de aquéllos en el esquema de dosificación flexible frente a degludec o glargina a dosis fijas. Con respecto a la disminución de A1c, degludec a dosis fija o flexible no fue inferior a glargina.

Ambos estudios mostraron que el cambio en el horario de aplicación de degludec no afectó adversamente el control glucémico ni incrementó el riesgo de hipoglucemia. Por tanto, los pacientes que les resulta difícil cumplir con un horario estricto en la aplicación de insulina con otros regímenes pueden encontrar una opción más atractiva en el tratamiento con degludec, porque ésta puede proporcionarles mayor autonomía con respecto al tiempo de aplicación de la dosis de insulina. A su vez, esto podría favorecer mayor apego y por tanto, mejor control glucémico.

La flexibilidad en la administración de la dosificación a menudo está limitada por un tiempo de acción de la insulina insuficiente, lo que puede producir alteraciones de variabilidad de manera constante. Degludec supera estas limitaciones una vez logrado el estado de equilibrio, porque su farmacocinética y farmacodinamia de perfil plano le otorgan una vida media de más de 25 horas con duración de acción ultralarga de más de 42 horas.^{6,30} Este perfil farmacodinámico confiere a degludec la administración de manera segura en pacientes con insuficiencia hepática crónica²⁶ o insuficiencia renal, incluso durante diálisis.²⁵ Estas características garantizan una constancia del efecto que resulta en menor riesgo de hipoglucemia con respecto a los análogos de insulina basal actuales.³¹

Los diabéticos propensos a hipoglucemia, así como las personas que actualmente se aplican insulina basal dos veces al día, también pueden encontrar en degludec una opción más adecuada a sus regímenes de tratamiento actuales. Degludec podría mejorar el control de la glucemia y disminuir el riesgo de hipoglucemia, así como ofrecer mayor flexibilidad en la dosificación en pacientes que consideran demasiado difícil su tratamiento actual con insulina.

La mayor flexibilidad en la dosificación en la administración de insulina repercutirá de manera



positiva en un mejor estilo de vida, así como en las actividades diarias de los individuos diabéticos que requieren insulina para su tratamiento.

CONCLUSIONES

Degludec es una insulina basal análoga de nueva generación con duración de acción ultraprolongada que tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico único que la hace superior a otras insulinas basales administradas durante mucho tiempo, como las primeras insulinas humanas, entre las que destacan la insulina NPH, que comúnmente causaba hipoglucemia e incremento de peso corporal.

Algunas de las ventajas observadas con la insulina degludec en los estudios realizados son: reducción importante de hipoglucemia confirmada y particularmente de la hipoglucemia nocturna, hecho favorecido por la poca variabilidad de la insulina durante su periodo de acción, porque éste permanece plano y constante. Este efecto prolongado con una sola aplicación y la flexibilidad en su administración también son destacables.

Insulina degludec en pacientes con diabetes tipo 1 fue eficaz en la reducción de hemoglobina A1c glucosilada con menor tasa de hipoglucemia al compararse con los análogos insulina detemir e insulina glargina.

En poblaciones especiales, como pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o adultos mayores, también resulta más segura y eficaz que otras insulinas análogas.

En los estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 que incluían pacientes con regímenes con antidiabéticos orales que incluyeron según su esquema diferentes fármacos (inhibidores de DPP4, metformina, sulfonilureas, acarbosa y tiazolidinedionas), así como pacientes que no habían recibido insulina, se demostró que al

añadir insulina degludec existe eficacia en su control metabólico reflejado en la disminución de la hemoglobina A1c glucosilada con menores eventos de hipoglucemia confirmada e hipoglucemia nocturna, lo que la hace mucho más segura comparada con otras insulinas análogas como detemir y glargina.

REFERENCIAS

1. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, et al. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010;33:240-245.
2. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. *Diabet Med* 2012;29:682-689.
3. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:27-33.
4. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN[®] Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293-1297.
5. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 2007;100:345-350.
6. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN basal-bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-1507.
7. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother* 2013;47:269-277.
8. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013;36:2536-2542.
9. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:301-309.
10. Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-1504.
11. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin

- glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-864.
12. Heise T, Nosek L, Bøttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-950.
 13. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-1620.
 14. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:277-283.
 15. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104-2114.
 16. Kalra S, Baruah MP, Niazi AK. Degludec: a novel basal insulin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6:18-23.
 17. Kalra S. Insulin degludec: a significant advancement in ultralong-acting basal insulin. *Diabetes Ther* 2013;4:167-173.
 18. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175-183.
 19. Korsatko S, Deller S, Mader JK, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2014;31:47-53.
 20. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2014;34:127-133.
 21. Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, et al. The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes? *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:799-808.
 22. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1154-1162.
 23. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-864.
 24. Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin degludec, the new generation basal insulin or just another basal insulin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2012;5:31-37.
 25. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig* 2013;4:605-612.
 26. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
 27. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:S103-S108.
 28. Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013;30:1009-1018.
 29. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
 30. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011;377:924-931.
 31. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-2471.



Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados

RESUMEN

El objetivo del desarrollo actual de nuevos fármacos es diseñar moléculas altamente específicas, encaminadas hacia un solo blanco muy particular. En el pasado no muy lejano, hace apenas medio siglo, la principal labor de la industria farmacéutica era el aislamiento y purificación de los extractos herbales para su posterior síntesis y masificación comercial. Por ello, es comprensible que estos fármacos no son altamente específicos, pero sí sumamente efectivos; es el caso de los antimicrobianos, del ácido acetilsalicílico, de la pravastatina y del fármaco motivo de esta revisión: metformina. En el caso particular de la metformina, por mucho tiempo se desconoció con exactitud su mecanismo de acción (y aún no se conocen todos), pero gracias al buen control metabólico obtenido es que perduró y se extendió su administración, hasta posicionarse como antidiabético de primera línea. Es justamente gracias a su amplia prescripción que se originaron observaciones epidemiológicas que identificaron la administración de metformina como factor protector contra el cáncer. En el último decenio esta hipótesis se probó y verificó en diversos modelos *in vitro* e *in vivo*, se conocieron mejor los mecanismos de acción implicados y se permitió extender el espectro de prescripción a entidades clínicas tan distintas entre sí, como tuberculosis, periodontitis, cirrosis hepática e infarto de miocardio. Con este trabajo se espera hacer una rápida y concisa revisión al estado del arte de metformina, que sin duda alguna generará conocimiento de relevancia clínica acerca de este noble fármaco, que será parte indispensable del armamento del médico moderno.

Palabras clave: metformina, cáncer, infarto de miocardio, tuberculosis, proteínas cinasas activadas por AMP, apoptosis.

Metformin: A kind weapon for more civilized times

ABSTRACT

Nowadays the goal of developing new drugs is to design highly specific molecules directed at a single and very particular target. Not long time ago (just half a century ago), the main task of the pharmaceutical industry was the isolation and purification of herbal extracts for subsequent synthesis and worldwide marketing. Understandably these drugs are not highly specific, but are highly effective. Examples of these are antimicrobials, aspirin, pravastatin, and metformin, the drug to review in this paper. In the case of metformin, for a long time the exact mechanism of action was unknown (and still some of them are unknown), but

Christian Omar Ramos-Peñañiel¹
Adrián Santoyo-Sánchez²
Irma Olarte-Carrillo³
Gloria Eugenia Queipo-García⁴
Yonathan Garfias-Becerra⁵
Adolfo Martínez-Tovar³

¹ Servicio de Hematología.

² Unidad de Medicina Experimental.

³ Laboratorio de Biología Molecular.

⁴ Servicio de Genética.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

⁵ Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

Recibido: 23 de junio 2015

Aceptado: 9 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Christian Omar Ramos Peñañiel
Hospital General de México
Unidad 111-D, 2º piso
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramos-Peñañiel CO, Santoyo-Sánchez A, Olarte-Carrillo I, Queipo-García GE y col. Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados. Med Int Méx 2015;31:719-732.

thanks to the good metabolic control obtained, its use persisted and spread until position it as first-line anti-diabetic. It is thanks to its wide prescription that epidemiological observations identified the use of metformin as a protective factor against cancer. In the last decade, this hypothesis has been tested and verified in several *in vitro* and *in vivo* models, contributing to understand the mechanisms of action involved and even allowing to extend the spectrum of use to different clinical entities such as tuberculosis, periodontitis, liver cirrhosis and myocardial infarction. This work is expected to provide a quick and concise review of the state of the art of metformin, a noble drug, which undoubtedly will continue generating knowledge with clinical relevance. Metformin will be an indispensable weapon for modern physicians.

Key words: metformin, cancer, myocardial infarction, tuberculosis, AMP-activated protein kinases, apoptosis.

ANTECEDENTES

Metformina es una de las tres biguanidas extraídas de la lila francesa (*Galega officinalis*) y comercializadas desde fines del decenio de 1950; en la actualidad es uno de los estándares de tratamiento contra la diabetes mellitus no insulino dependiente.¹ El principal mecanismo de acción de la metformina es metabólico, al inducir un desgaste energético a las células (adipocitos, células neoplásicas), obligándolas a activar vías metabólicas y, en caso de no conseguirlo, inducir los mecanismos de apoptosis mediante toxicidad mitocondrial.² El fármaco se acumula en la matriz mitocondrial y logra la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria; este efecto genera una reducción en la oxidación de NADH y finalmente, la disminución de las concentraciones celulares de ATP, con la consiguiente activación de la AMPK (de las siglas en inglés de *adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase*).³ Este efecto se aprecia mejor en las células sometidas a un gran desgaste energético, como los hepatocitos.⁴

Sin embargo, al día de hoy, metformina dejó de aparecer exclusivamente en las recetas de los

pacientes diabéticos y su prescripción se extendió a entidades clínicas insospechadas, como síndrome de ovario poliquístico o cáncer.^{4,5}

Cáncer y metformina

El interés en metformina como medicamento antitumoral surgió de estudios observacionales, cohortes retrospectivas y estudios de casos y controles en los que la prescripción de metformina sola o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos disminuyó el riesgo de aparición de cáncer.⁶

Estudios epidemiológicos

Bowker y colaboradores postularon en 2010 que la mortalidad asociada con cáncer en pacientes diabéticos era mediada principalmente por el tipo de tratamiento que recibían los pacientes. Mediante una cohorte retrospectiva evaluaron 10,309 casos, con seguimiento promedio de 5.4 años. La mortalidad en los pacientes sometidos a tratamiento con insulina fue mayor (6%), en comparación con los tratados con sulfonilureas (5%) o con biguanidas (3.5%); posterior a esto, el análisis multivariado demostró que los pacien-



tes tratados con sulfonilureas mostraron mayor riesgo de muerte, comparados con la cohorte de metformina (RR: 1.3 [IC 95% 1.1-1.6]), pero menor que la cohorte de insulina (riesgo relativo: 2 [IC 95% 1.5-2.4], $p < 0.0001$).⁶ Posteriormente, con base en la repetición de esta observación en diversas cohortes se analizó el efecto en la aparición de diferentes tipos de cáncer en pacientes diabéticos tratados con metformina.

Uno de los estudios más grandes fue el de Baur y colaboradores, en Alemania, que incluyó pacientes de 3,188 médicos de atención primaria. La prevalencia de cáncer fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en comparación con la población sin diabetes (66/1,242 *versus* 185/6,025, 5 *versus* 3%, $p < 0.001$). En cuanto al tratamiento, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se trataron con metformina como monoterapia mostraron una tendencia menor a padecer cáncer (razón de momios 1.04; IC 95% 0.46-2.4), en comparación con los pacientes con tratamiento oral sin la adición de metformina (razón de momios: 2.3; IC 95% 1.24-4.13). En ese mismo estudio, pero en la cohorte prospectiva, también el riesgo de morir por cáncer fue menor en el grupo de tratamiento con metformina (riesgo relativo: 1.3; IC 95% 0.42-4.25), en comparación con los pacientes con cualquier otro tratamiento que no incluyera metformina (riesgo relativo: 3.5; IC 95% 2.09-5.9).⁷ Semejante a esto, los resultados se replicaron en la mayor parte de los estudios epidemiológicos efectuados en otros países (Cuadro 1).⁶⁻¹¹ Zhang y su grupo, acorde con los hallazgos de cinco ensayos, reportaron menor riesgo de padecer neoplasias colorrectales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina (riesgo relativo: 0.63; IC 95% 0.5-0.79).¹² Posterior a esto, y debido a la evidencia disponible, Col y su grupo diseñaron un metanálisis basado en siete estudios (cuatro cohortes y tres casos-controles); todos los estudios evaluaron metformina *versus* cualquier otro tratamiento (sulfonilureas, insulina y la combi-

nación con sulfonilurea); la mayor parte de los estudios consideró únicamente cáncer de mama invasor y sólo uno se basó en los subtipos histopatológicos (estado del receptor de hormona y HER2). Se determinó que metformina tiene un factor protector (razón de momios: 0.83; IC 95% 0.71-0.97) en los siete estudios, que es mayor en las pacientes con más de tres años de tratamiento ($n = 4$ estudios, razón de momios: 0.75; IC 95% 0.62-0.91).⁸ Debido a toda la evidencia clínica disponible, se decidió realizar ensayos celulares sobre diversas líneas celulares de cáncer.

Mecanismos fisiopatogénicos del cáncer

En el año 2000, Hanahan y Weinberg publicaron una revisión que organiza el conocimiento disponible acerca de la patogénesis del cáncer. Describieron seis mecanismos que comparten todos los tumores, pero en lo individual, cada neoplasia puede sobreexpresar algún mecanismo específico (por ejemplo: leucemias, proliferación descontrolada, mieloma múltiple, evasión de la apoptosis, metástasis y angiogénesis).¹³ Gracias al entendimiento de la fisiopatología de las neoplasias y su interacción con el microambiente, recientemente se postularon cuatro nuevos mecanismos: evasión al sistema inmunitario, interacción con el microambiente, participación de células como los fibroblastos y los pericitos, y alteraciones energéticas en las células tumorales.^{14,15} La inflamación es un mecanismo primordial en la patogénesis de la enfermedad e, inclusive, en la resistencia a la quimioterapia. También los fibroblastos juegan un papel muy importante al constituir el estroma y sostener a las células endoteliales, permitir la expresión de citocinas inflamatorias y mantener la capacidad de interactuar con las células musculares (miofibroblastos).^{14,16} Estos efectos en el microambiente le dan a la célula tumoral la posibilidad de sobrevivir y pasar inadvertida en el sistema inmunitario e, inclusive, resistir a los diferentes compuestos utilizados como quimioterapia. La Figura 1 indica estos mecanismos, actualizados

Cuadro 1. Estudios epidemiológicos de la prescripción de metformina y riesgo de cáncer

Autor (año)	Tipo de estudio	Pacientes (país)	Seguimiento	Riesgo relativo o razón de momios (IC 95%)
Bowker y col. (2006) ⁶	Cohorte retrospectiva Mortalidad general respecto al tipo de tratamiento	10,309 (Canadá)	5.4 años	1.3 (1-1.6)
Baur y col. (2011) ⁷	Estudio transversal y cohorte prospectiva Asociación entre tipo de antidiabéticos y prevalencia y mortalidad por cáncer	7,482-6,826 (Alemania)	5 años	Padecer cáncer: 1.04 (0.46-2.39) Mortalidad asociada con cáncer: 1.34 (0.42-4.25)
Col y col. (2012) ⁸	Metanálisis (7 estudios) Riesgo de cáncer de mama en pacientes que toman metformina	418,541 (NA)	6 meses-5 años	0.83 (0.71-0.97)
Singh y col. (2013) ⁹	Metanálisis (10 estudios) Riesgo de hepatocarcinoma en pacientes que reciben metformina	334,307 (NA)	6 meses-5 años	0.50 (0.34-0.73)
Zhang y col. (2014) ¹⁰	Metanálisis (5 estudios) Riesgo de cáncer de colon en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	108,161 (NA)	2.4-5.6 años	0.63 (0.5-0.79)
Wang y col. (2014) ¹¹	Metanálisis (11 estudios) Riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	766,195 (NA)	0.5-7.9 años	0.63 (0.46-0.86)

por los mismos Hanahan y Weinberg en 2011; además de incluir los puntos en los que metformina tiene efectos, mismos que se detallarán más adelante.¹⁵

Líneas celulares de cáncer y metformina

Diversos investigadores utilizaron líneas celulares de cáncer y adicionaron diversas concentraciones de metformina para evaluar la viabilidad celular final. Liu y colaboradores identificaron el efecto de la adición de diferentes concentraciones de metformina en la proliferación celular en líneas de cáncer de mama triple negativo.¹⁷ Koh y su grupo, sobre esa misma línea celular, adicionaron un segundo compuesto: ácido gamma-aminobutírico (GABA), con datos semejantes, pero evidenciaron un potencial anti-proliferativo 100 veces mayor.¹⁸ Diversas líneas celulares permiten establecer el mecanismo de acción antitumoral, más allá del desgaste energético sometido por la activación

de AMPK (AMP proteína-cinasa); los más sobresalientes se describen en el Cuadro 2.¹⁷⁻²⁷ De manera normal, AMPK induce la fosforilación de diversos factores, como TSC2, mismo que estimula la actividad de la GTPasa, lo que reduce la actividad de mTOR. Otro mecanismo es el bloqueo de una diversidad de factores de transcripción (llamados factores de Yamanaka: OCT4, KLF4, SOX2, cMyc), al igual que la acción de microARNs indispensables para la transcripción de factores como FOXO o CREB.^{4,28,29} Su acción también es dependiente del tejido en donde se estudia; por ejemplo, en el hígado, metformina activa a AMPK e inhibe la vía de señalización mTOR; pero en los pulmones, su principal mecanismo de acción es la inhibición de la fosforilación mediada por un factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1R/1R), al igual que la inhibición de la vía ERK (*extracellular signaling factor*).³⁰ Estos datos se reproducen en células de cáncer de páncreas, en donde la adición de metformina



Figura 1. Mecanismos implicados en la patogénesis del cáncer y mecanismos de acción antitumoral de metformina. Modificada de la referencia 15.

inhibe a los receptores acoplados a proteínas G asociados con los receptores de IGF-1.³¹ Otra GTPasa que también es blanco de metformina es la GTPasa Rac1, que está altamente expresada en cáncer de próstata.²³ En la próstata, Dirat y colaboradores evidenciaron que

metformina inhibió también la GTPasa RAC1 mediante el bloqueo de las vías de señalización, como P-REX1, AMPc, CXCL12/CXCR4.²³ Otra vía implicada en los bloqueos mediados por metformina es la vía sonic hedgehog (Shh). Nakamura y su grupo identificaron en la línea

Cuadro 2. Ensayos celulares del efecto de metformina

Autor (año)	Tipo de estudio	Línea celular	Vía celular implicada	Hallazgos relevantes
Liu y col. (2009) ¹⁷	<i>In vitro</i>	Cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-453, BT474, SKBR-3)	AMPK/mTOR EGFR PARP	Actividad antiproliferativa y proapoptótica (vía intrínseca y extrínseca)
Kim y col. (2011) ¹⁹	<i>In vitro</i>	Cáncer de mama (MCF-7, MCF-7/adr)	AMPK MDR1	Inhibición de la expresión de MDR mediada por la inhibición de las vías de NF-κB y CREB
Koh y col. (2013) ¹⁸	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Cáncer de mama (Hs578T) Modelo murino	AMPK/mTOR Fenotipo invasivo MMP-2	Inhibición de las vías dependientes de AMPK/mTOR Reduce las células con fenotipo invasivo Reduce la expresión de MMP-2 Reducción del crecimiento tumoral en modelo murino
Lin y col (2013) ²⁰	<i>In vitro</i>	Adenocarcinoma pulmonar (PC14PE6, CL1-5)	IL-6/STAT3 ROS AMPK/mTOR	Reducción de las ROS Inhibe las señales de IL-6 y su transductor STAT3, de manera independiente a AMPK
Nakamura y col. (2014) ²¹	<i>In vitro</i>	Cáncer de páncreas (BxPC3)	Shh	Inhibición dosis dependiente de la vía Shh
Lesan y col. (2014) ²²	<i>In vitro</i>	Cáncer gástrico (MKN-45)	AMPK/mTOR Survivina Akt	Antagonismo a los efectos de cisplatino debido a que metformina induce mayor expresión de Akt
Dirat y col. (2015) ²³	<i>In vitro</i>	Cáncer de próstata (PC3, DU145)	GTPasa Rac1 CXCL12/CXCR4	Disminución de la migración celular mediada por alteraciones citoesqueléticas
Ramos-Peñañiel y col. (2015) ²⁴	<i>In vitro</i>	Leucemia linfoblástica estirpe T (MOLT-4)	AMPK/mTOR P13K/Akt	Bloqueo de la progresión del ciclo celular y disminución de la viabilidad celular
Fan y col. (2015) ²⁵	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Cáncer de mama (MDA-MB-231, MCF-7, BT-549) Modelo murino	Shh AMPK	Inhibición de la vía Shh, de manera dependiente a AMPK Reducción de la tasa de proliferación, migración e invasión celular
Thakur y col. (2015) ²⁶	<i>In vitro</i>	Epitelio tubular renal y fibroblastos intersticiales	AMPK TGF-β miR-221	Reducción del daño generado por TGF-β mediante la activación de las vías AMPK-dependientes
Tanaka y col. (2015) ²⁷	<i>In vitro</i>	Células pancreáticas (PANC-1)	TRAIL	Inducción efectiva de las señales proapoptóticas, sensibilizando para TRAIL

CREB: proteína de cAMP respuesta elemento-vinculante; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidermoide; MDR1: genes de resistencia a múltiples fármacos; MMP-2: metaloproteína 2; PARP: poli ADP-ribosa-polimerasa; Shh: sonic hedgehog; STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3; ROS: especies reactivas de oxígeno; STGF-β: factor transformante de crecimiento beta; TRAIL: ligando del receptor relacionado con la inducción de necrosis tumoral.

celular BxPC3 del páncreas que metformina también bloquea las diversas proteínas de esta vía de señalización y muestra correlación con las concentraciones de actividad de la AMPK.²⁵ Asimismo, la vía STAT3 (*signal transducer and*

activator transcripter), efector de IL-6, es bloqueada con la administración de metformina, regulada principalmente por la activación de LKB1-AMPK, así como por mecanismos independientes de mTOR.²⁰



Metformina y su asociación con las proteínas que inhiben la apoptosis

Uno de los principales mecanismos de metformina es su efecto en las proteínas implicadas con la vía de señalización PI3K;³² otra proteína asociada con los mecanismos de inhibición de la apoptosis es la survivina, que está implicada con una gran familia de genes activos, en estado patológico y en estado normal. Su actividad principal es en la mitosis y en la etapa G2/M, e inhibiendo la actividad de caspasa 7.^{33,34} Durante la evolución tumoral existe una asociación entre la expresión de survivina y el crecimiento tumoral.³⁵ Diversos fármacos están considerados con efecto sinérgico con metformina; entre ellos, varios quimioterápicos y solamente está descrito un efecto antagónico con un fármaco. Lesan y su grupo, en la línea celular MKN-45, demostraron que la adición de metformina en conjunto con cisplatino incrementa las concentraciones de survivina y mTOR. Este efecto antagónico se justifica por la interferencia de cisplatino mediada por metformina, por lo que no es una buena opción para el tratamiento del cáncer gástrico.²²

Efecto en los genes de resistencia a sustancias

La familia de los genes de resistencia a medicamentos incluye una superfamilia de 49 genes humanos denominados ABC (*adenosine triphosphate (ATP)-Binding Cassette*), que están clasificados en ocho subfamilias que van desde ABC-a hasta ABC-G. Estos genes están implicados principalmente en el transporte celular dependiente de energía y en procesos como la expulsión de sustancias nocivas, secreción de toxinas, movilización de iones, péptidos y señalización celular.³⁶ La P-gp constituye un sistema de desintoxicación natural que se expresa en varios tejidos normales, como el hígado, el intestino delgado, el riñón, la placenta, las células endoteliales del sistema nervioso central y los testículos.^{36,37} Se reportan como sustratos antitumorales de la gp-P170 a los alcaloides de

la vinca, vincristina y vinblastina; antraciclina como daunorrubicina y doxorrubicina; epipodofilotoxinas como etopósido y tenopósido;³⁸ debido a que son una bomba de flujo de energía, diversos investigadores mostraron que las diferentes vías energéticas influyen en las vías de señalización; tal vez, la más conocida es la vía del AMPc. Glazer y colaboradores en 1994 establecieron una asociación en un modelo de cáncer de mama, en el que la expresión de los MDR1 puede ser regulada mediante una cinasa dependiente de AMP (cAMP); su alta expresión también se asoció con mayor expresión de los genes MDR.³⁹

En un modelo posterior, este mismo grupo también estableció que al administrar un inhibidor selectivo de la cinasa dependiente de AMP (PKA) se redujo la actividad de MDR1, lo que sugiere que estos inhibidores pueden bloquear el fenotipo de resistencia.⁴⁰ Otros modelos *in vitro* utilizaron células tumorales resistentes a quimioterapia. Parissenti y su grupo evaluaron un inhibidor farmacológico de AMPc en la línea de células MCF-7 de cáncer de mama, mismo que es resistente a la doxorrubicina. Entre los resultados, y en comparación con el grupo control, la densidad del crecimiento tumoral fue menor en las células a las que se les adicionó este inhibidor, lo que sugiere que el bloqueo de MDR1 por algún inhibidor puede ser una estrategia viable para vencer la quimiorresistencia.⁴¹

La guerra civil entre estatinas y metformina

Próstata

Tseng evaluó el efecto de metformina en la incidencia de cáncer de próstata y demostró que existe menor incidencia en los pacientes que tomaron el fármaco principalmente a largo plazo.⁴² En todo el mundo, diversos estudios epidemiológicos evaluaron el potencial de la prescripción de estatinas para la reducción del riesgo de cáncer, principalmente de próstata.

Boudreau y colaboradores, en su estudio de cohorte retrospectiva de 83,372 hombres (14% tomaron estatinas), evaluaron la eficacia en la reducción de la aparición de cáncer. A diferencia de metformina, adicionar estatinas no tuvo efectos en la aparición, la agresividad o el estado clínico del cáncer.⁴³ Zhang y su grupo analizaron los resultados de diversos ensayos entre 2005-2010 acerca de la prescripción de estatinas y aparición de cáncer de próstata; concluyeron que su administración sí proporciona un efecto protector (razón de momios: 1.195 [IC 95%, 1.018-1.403], $p=0.029$).⁴⁴ A pesar de esto, diversos investigadores postulan que su eficacia en el tratamiento del cáncer de próstata es nula, principalmente en posprostectomía.⁴⁵ Con base en los efectos de estas sustancias (estatinas y metformina), diversos investigadores consideraron que pueden mostrar un efecto sinérgico en el cáncer de próstata.

Lehman y colaboradores, en un estudio observacional, realizaron una primera aproximación e identificaron que la incidencia de cáncer de próstata se modifica principalmente por la adición de estatinas, y que la administración de metformina en conjunto con estatinas redujo significativamente el riesgo (riesgo relativo: 0.69 [IC 95%, 0.50-0.92]).⁴⁶ Relacionado con esto, Danzig y su grupo también describieron una posible interacción de metformina con estatinas en pacientes sometidos a prostatectomía radical. De los 767 casos analizados, en 10% se administró sólo estatinas, en 7% sólo metformina y en 5.5% tratamiento combinado. El análisis final de la recaída bioquímica resultó a favor del grupo de estatinas, pero el tratamiento combinado generó un riesgo relativo de 0.2 sobre la recaída; concluyeron una posible sinergia antitumoral, que finalmente debe ser corroborada en medios de cultivo.⁴⁷ Chen-Pin y colaboradores describieron una asociación similar; analizaron la prescripción de metformina, estatinas y finasterida de manera aislada o en combinación entre ellas. Sus conclusiones son que finasterida es el mejor

factor protector y, contrario a la esperado, al combinarse con metformina o estatinas, reduce su efecto, especialmente en el caso de combinarse con metformina ($p<0.0001$).⁴⁸

Corazón

La eficacia de las estatinas para prevenir y reducir las complicaciones y la mortalidad asociadas con el síndrome coronario agudo está perfectamente documentada. Se ha establecido que las estatinas poseen efectos pleiotrópicos, como mejorar la función endotelial y la reducción de la agregación plaquetaria.^{49,50} Sin embargo, seguramente nos tocará ser testigos de la inclusión de metformina en el arsenal del cardiólogo en un futuro no muy lejano, puesto que investigaciones recientes revelan el beneficio de su prescripción no sólo en pacientes con síndrome coronario agudo, sino como cardioprotector que evite la disfunción diastólica y en pacientes con insuficiencia cardiaca para reducir la fibrosis y preservar la fracción de eyección.^{51,52} Al igual que en el caso de las propiedades antitumorales, los estudios epidemiológicos que apuntaban a que la administración de metformina reducía los eventos catastróficos cardiacos en diabéticos^{53,54} sirvieron de base para modelos murinos de infarto agudo de miocardio, en los que se corroboró que metformina reducía significativamente las lesiones de isquemia-reperusión, al parecer por la inhibición de AMPK en combinación con incremento en la producción de óxido nítrico endotelial.⁵⁵ Soraya y colaboradores recientemente probaron el efecto cardioprotector de la prescripción continua de metformina contra un evento isquémico. Para ello administraron metformina durante 14 días a ratas, para posteriormente inducir isquemia con isoproterenol; los modelos que recibieron metformina sufrieron menos daño isquémico y menor reclutamiento de neutrófilos a la lesión; esto último conllevó a que la remodelación posterior del tejido fue significativamente menor; todo esto fue independiente de la dosis de metformina administrada;⁵⁶



sin embargo, los resultados en humanos permanecen en controversia. DIGAMI (*Diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myocardial infarction*) fue una de las primeras cohortes retrospectivas que evaluaron el tratamiento de control glucémico como factor de riesgo o protector en pacientes diabéticos que sufrieron infarto agudo de miocardio; sus resultados indican que metformina actuó como factor protector contra reinfarcto y redujo la mortalidad.⁵³ Lexis y colaboradores ratificaron estos resultados en su propio ensayo clínico, en el que concluyen que los pacientes con administración crónica de metformina tuvieron lesiones isquémicas de menor tamaño y una consecuente menor alteración de los marcadores bioquímicos típicamente utilizados.⁵⁴ Este mismo grupo condujo el ensayo clínico GIPS-III (*Glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction*), cuya finalidad fue evaluar la administración de metformina en pacientes no diabéticos con infarto. No se obtuvo el éxito esperado de mejorar la fracción de eyección del ventrículo, por lo que los autores concluyen que la prescripción de metformina no representa ninguna ventaja en el tratamiento del infarto en pacientes no diabéticos.⁵⁷

Metformina en hepatología

Las células hepáticas son de los principales blancos de metformina para lograr el control metabólico y regular los ácidos grasos y carbohidratos.^{4,28} La mayor parte de las hepatopatías crónicas se acompañan de estrés oxidativo, que en última instancia induce la apoptosis celular.⁵⁸ Conde de la Rosa y colaboradores demostraron que en los hígados de ratas sometidas a daño que generaba estrés oxidativo, metformina fue capaz de evitar la apoptosis de los hepatocitos al reducir la actividad de las caspasas y PARP.⁵⁹ Similar a lo que ocurre con la administración de metformina en el infarto agudo de miocardio, metformina es un tratamiento de primera línea para pacientes con hígado graso no alcohólico y

diabetes mellitus tipo 2; su papel en pacientes sin diabetes aún genera controversia y se mantiene a la espera de ensayos clínicos más precisos, especialmente los que valoren los resultados en términos histológicos.^{58,60,61}

Los pacientes con cirrosis hepática (sin distinción de la causa) también podrán beneficiarse de la prescripción de metformina. A pesar de que en años previos se aconsejaba discontinuar la administración de metformina en pacientes con cirrosis, debido al mayor riesgo de efectos secundarios, las recomendaciones actuales van en sentido contrario, porque el riesgo de efectos secundarios es mínimo y es superado, por mucho, por los beneficios al aumentar la supervivencia global; además, recientemente también están implicados los posibles efectos de metformina en los fibroblastos, que es el punto clave de las alteraciones en estos pacientes.^{62,63} Un estudio de interés particular en este tema es el realizado por Goto y colaboradores, que investigaron el papel de SNARK (*SNF1/AMP kinase-related kinase*) en la patogénesis y replicación viral del virus de la hepatitis C. Se logró inhibir SNARK de manera efectiva con metformina, con lo que se reguló la vía del factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$), y resultó en último lugar la supresión en la replicación viral.⁶⁴

Neumología como próximo destino de metformina

Singhal y colaboradores evaluaron el efecto de metformina en el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, partiendo del conocimiento acumulado en los últimos 10 años en la inhibición de la expresión de las glicoproteínas p, mediada por la expresión de la vía del factor nuclear kappa B ($NF-\kappa B$), responsable de la resistencia a fármacos.¹⁹ En su modelo, el crecimiento fue detenido mediante la activación de AMPK, lo que produjo especies reactivas de oxígeno, además de facilitar la fusión lisosomal.⁶⁵ Estos hallazgos han dado las bases para ser adicionado

al tratamiento, principalmente en los casos con bacilos multirresistentes.⁶⁶

Lo próximo a venir en la prescripción de metformina

Además de las publicaciones más recientes, debemos estar conscientes de que varios ensayos clínicos acerca de metformina aún están en curso. Para dar una cifra más precisa, una búsqueda rápida en el portal estadounidense ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov) señala 1,608 ensayos registrados hasta junio de 2015. Si bien es cierto que gran parte de éstos son análisis farmacodinámicos o farmacocinéticos, en el Cuadro 3 se recopilan los estudios que contemplaron metformina para el tratamiento de entidades clínicas distintas contra las que su prescripción está aprobada actualmen-

te. Es notable el número de estudios acerca de la incorporación de metformina al tratamiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer y adquiere mayor importancia el hecho de que instituciones de excelencia mundial, como el Anderson Cancer Center, analiza estos tratamientos.

No menos importante será ver los resultados finales de los estudios que administran metformina en casos de periodontitis,⁶⁷ infertilidad masculina⁶⁸ o alteraciones del sistema inmunológico, afecciones todavía más alejadas de la diabetes mellitus tipo 2, donde situamos al fármaco, pero que gracias al nuevo conocimiento de las vías moleculares que puede regular, podemos comprender la posible utilidad que puede tener y, quizá en un futuro no muy lejano, usar en la práctica clínica propia (Figura 2).

Cuadro 3. Ensayos clínicos registrados en el portal de ClinicalTrials.gov que implican la adición de metformina (continúa en la siguiente página)

Identificador (estado)	Objetivo del protocolo	Patrocinador (país)	Ensayo clínico (fase)	Dosis de metformina	Fecha estimada de resultados
Cáncer					
NCT02285855 (reclutando)	Cáncer de pulmón de células pequeñas	MD. Anderson Cancer Center (EUA)	2	2 g/día + radioterapia	2015
NCT01440127 (concluido)	Cáncer de colon	Tufts Medical Center (EUA)	1	(?)	2015
NCT02048384 (reclutando)	Adenocarcinoma metastásico de páncreas	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (Australia)	1-2	850 mg/día + rapamicina 4 mg/día	2015
NCT02040376 (reclutando)	Meduloblastoma	The Hospital for Sick Children (Canadá)	3	500-1,000 mg/día	2016
NCT01750567 (reclutando)	Leucemia linfocítica crónica	University of Michigan Cancer Center (EUA)	2	500-1,000 mg c/12 horas	2016
NCT01849276 (reclutando)	Leucemia meloblástica aguda refractaria	Northwestern University (EUA)	2	(?)	2016
NCT02360618 (reclutando)	Cáncer de vesícula	London Health Sciences Centre (Inglaterra)	2	850 mg/día + simvastatina 20 mg/día	2018
NCT01638676 (reclutando)	Melanoma	James Graham Brown Cancer Center (EUA)	2	500-850 mg c/12 horas	2019
NCT02319200 (reclutando)	Prevención de hepatocarcinoma	Hôpitaux de Paris (Francia)	3	4 g/día	2020
Cardiología					
NCT02017561 (reclutando)	Prevención de disfunción diastólica	Universidad de do Porto (Portugal)	2	2 g/día	2016

**Cuadro 3.** Ensayos clínicos registrados en el portal de ClinicalTrials.gov que implican la adición de metformina (continuación)

Identificador (estado)	Objetivo del protocolo	Patrocinador (país)	Ensayo clínico (fase)	Dosis de metformina	Fecha estimada de resultados
NCT01610401 (completado)	Prevención del daño endotelial por reperfusión posinfarto agudo de miocardio	Radboud University (Holanda)	4	500 mg c/8 h	2012
Hepatología					
NCT00736385 (concluido)	Hígado graso no alcohólico	Duke University Medical Center (EUA)	4	2 g/día	2015
NCT02470546 (reclutando)	Encefalopatía hepática	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Sevilla (España)	4	1-2 g/día	2016
NCT00560690 (completado)	Hepatitis C	Tehran University of Medical Sciences (Irán)	4	500 mg c/8 horas	2015
Miscelánea					
NCT01529177 (reclutando)	Infertilidad masculina por hipoespermato-génesis	The Egyptian IVF-ET Center (Egipto)	0	850 mg/día	2015
NCT00620191 (completado)	Prevención de enfermedad de Alzheimer	Columbia University (EUA)	2	1 g/día	2013 (?)
NCT02372656 (completado)	Periodontitis crónica	Government Dental College and Research Institute (India)	2	Gel al 1% vs simvastatina	2014 (?)
NCT02383563 (reclutando)	Reducción de placas coronarias por activación de monocitos en pacientes con VIH	Universidad de Hawaii (EUA)	2	0.5-1 g/día	2016
NCT02018731 (reclutando)	Distrofia muscular de Becker	Hospital Universitario de Basel (Suiza)	2	1.5 g/día	2016
NCT01685762 (reclutando)	Hiperplasia endometrial	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (EUA)	0	850 mg/día	2014
NCT02188654 (completado)	Artritis psoriásica	Universidad de Alejandría (Egipto)	0	500 mg/día	2014

CONCLUSIONES

Metformina es ahora un integrante más del equipo de élite que podríamos llamar los “Vengadores de la farmacología”, porque, en clara similitud a los “Avengers” de Marvel, son compuestos sintetizados en una época cercana a la segunda Guerra Mundial, pero el paso del tiempo los dejó en el olvido o luchando en solitario contra su propio personaje antagónico

(aspirina vs enfermedades cardiovasculares, metformina vs trastornos endocrinológicos). Y aunque a primera vista pareciera incompatible el hecho de unir sus fuerzas, así lo hacen en la lucha contra un poderoso enemigo común para la humanidad: el cáncer, que al igual que “Hydra” en Marvel, posee una compleja organización que le permite mantener varios escenarios implicados, muchos de ellos aún desconocidos.



Figura 2. Campos de la medicina y enfermedades en las que se probó la prescripción de metformina.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los apoyos brindados (proyectos 80085 y 162269) para las investigaciones en curso al interior del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

REFERENCIAS

1. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
2. Chan K, Truong D, Shangari N, O'Brien PJ. Drug-induced mitochondrial toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:655-669.
3. Emami Riedmaier A, Fisel P, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:126-135.
4. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143-156.

5. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:624-636.
6. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-1637.
7. Baur DM, Klotsche J, Hamnvik OP, Sievers C, et al. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 2011;6:1363-1371.
8. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:639-646.
9. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:881-891.
10. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710.
11. Wang Z, Lai ST, Xie L, Zhao JD, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:19-26.
12. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-2328.
13. Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. *J Biosci* 2013;38:651-663.
14. Kharraishvili G, Simkova D, Bouchalova K, Gachechiladze M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and therapy resistance. *Cancer Cell Int* 2014;14:41.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
16. Kawaguchi M, Kataoka H. Mechanisms of hepatocyte growth factor activation in cancer tissues. *Cancers (Basel)* 2014;6:1890-1904.
17. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Deng X-S, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009;8:2031-2040.
18. Koh M, Lee JC, Min C, Moon A. A novel metformin derivative, HL010183, inhibits proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells. *Bioorg Med Chem* 2013;21:2305-2313.
19. Kim HG, Hien TT, Han EH, Hwang YP, et al. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF-κB pathway



- and CRE transcriptional activity through AMPK activation. *Br J Pharmacol* 2011;162:1096-108.
20. Lin CC, Yeh HH, Huang WL, Yan JJ, et al. Metformin enhances cisplatin cytotoxicity by suppressing signal transducer and activator of transcription-3 activity independently of the liver kinase B1-AMP-activated protein kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:241-250.
 21. Nakamura M, Ogo A, Yamura M, Yamaguchi Y, Nakashima H. Metformin suppresses sonic hedgehog expression in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2014;34:1765-1769.
 22. Lesan V, Ghaffari SH, Salaramoli J, Heidari M, et al. Evaluation of antagonistic effects of metformin with Cisplatin in gastric cancer cells. *Int J Hematol Oncol Stem cell Res* 2014;8:12-19.
 23. Dirat B, Ader I, Golzio M, Massa F, et al. Inhibition of the GTPase Rac1 mediates the antimigratory effects of metformin in prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2015;14:586-596.
 24. Ramos-Peñafiel CO, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Castellanos-Sinco H, et al. Effect of Metformin to a pretreatment with steroids in adult patients with acute lymphoblastic leukemia and in the viability of the MOLT-4 cell line. *Med UIS* 2014;27:221-229.
 25. Fan C, Wang Y, Liu Z, Sun Y, et al. Metformin exerts anticancer effects through the inhibition of the Sonic hedgehog signaling pathway in breast cancer. *Int J Mol Med* 2015;36:204-214.
 26. Thakur S, Viswanadhapalli S, Kopp JB, Shi Q, et al. Activation of AMP-activated protein kinase prevents TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and myofibroblast activation. *Am J Pathol* 2015;185:2168-2180.
 27. Tanaka R, Tomosugi M, Horinaka M, Sowa Y, Sakai T. Metformin causes G1-phase arrest via down-regulation of MiR-221 and enhances TRAIL Sensitivity through DR5 Up-regulation in pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2015;10:0125779.
 28. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 2012;48:31-43.
 29. Serrano M. Metformin and reprogramming into iPSCs. *Cell Cycle* 2012;11:1058-1059.
 30. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, et al. Metformin prevents tobacco carcinogen--induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1066-1076.
 31. Zins K, Lucas T, Reichl P, Abraham D, Aharinejad S. A Rac1/Cdc42 GTPase-specific small molecule inhibitor suppresses growth of primary human prostate cancer xenografts and prolongs survival in mice. *PLoS One* 2013;8:74924.
 32. Honjo S, Ajani JA, Scott AW, Chen Q, et al. Metformin sensitizes chemotherapy by targeting cancer stem cells and the mTOR pathway in esophageal cancer. *Int J Oncol* 2014;45:567-574.
 33. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003;22:8581-8589.
 34. Yang J, Liu F-X, Yan X-C. [Research advances on inhibitor of apoptosis, survivin]. *Ai Zheng* 2003;22:771-774.
 35. Yamamoto T, Tanigawa N. The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc* 2001;34:207-212.
 36. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001;11:1156-1166.
 37. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:219-234.
 38. Moitra K, Lou H, Dean M. Multidrug efflux pumps and cancer stem cells: insights into multidrug resistance and therapeutic development. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:491-502.
 39. Glazer RI, Rohlff C. Transcriptional regulation of multidrug resistance in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31:263-271.
 40. Rohlff C, Glazer RI. Regulation of the MDR1 promoter by cyclic AMP-dependent protein kinase and transcription factor Sp1. *Int J Oncol* 1998;12:383-386.
 41. Parissenti AM, Gannon BR, Villeneuve DJ, Kirwan-rhude AF, et al. Lack of modulation of MDR1 gene expression by dominant inhibition of cAMP-dependent protein kinase in doxorubicin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Int J Cancer* 1999;82:893-900.
 42. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer* 2014;50:2831-2837.
 43. Boudreau DM, Yu O, Buist DSM, Miglioretti DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes Control* 2008;19:767-774.
 44. Zhang Y, Zang T. Association between statin usage and prostate cancer prevention: a refined meta-analysis based on literature from the years 2005-2010. *Urol Int* 2013;90:259-262.
 45. Chao C, Jacobsen SJ, Xu L, Wallner LP, et al. Use of statins and prostate cancer recurrence among patients treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111:954-962.
 46. Lehman DM, Lorenzo C, Hernandez J, Wang CP. Statin use as a moderator of metformin effect on risk for prostate cancer among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012;35:1002-1007.
 47. Danzig MR, Kotamarti S, Ghandour RA, Rothberg MB, et al. Synergism between metformin and statins in modifying the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with diabetes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:63-68.
 48. Chen-Pin W, Javier H, Lorenzo C, Downs JR, et al. Statins and finasteride use differentially modify the impact of metformin on prostate cancer incidence in men with type 2 diabetes. *Ann Transl Med Epidemiol* 2014;1:1004.
 49. Martínez-González J, Badimon L. Efecto temprano de las estatinas después de un infarto de miocardio. ¿Se debe a los efectos pleiotrópicos? *Med Clin (Barc)* 2006;12:334-336.

50. Ruiz-Bailén M. Administración de estatinas durante la fase aguda del síndrome coronario agudo. *Med Intensiva* 2010;34:56-63.
51. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, Sampaio F, et al. Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:869-877.
52. Bai J, Zhang N, Hua Y, Wang B, et al. Metformin inhibits angiotensin II-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. *PLoS One* 2013;8:72120.
53. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-176.
54. Lexis CP, Wieringa WG, Hiemstra B, van Deursen VM, et al. Chronic metformin treatment is associated with reduced myocardial infarct size in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:163-171.
55. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes* 2008;57:696-705.
56. Soraya H, Rameshrad M, Mokarizadeh A, Garjani A. Metformin attenuates myocardial remodeling and neutrophil recruitment after myocardial infarction in rat. *Bioimpacts* 2015;5:3-8.
57. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, Wieringa WG, et al. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1526-1535.
58. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.
59. Conde de la Rosa L, Vrenken TE, Buist-Homan M, Faber KN, Moshage H. Metformin protects primary rat hepatocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Pharmacol Res Perspect* 2015;3:00125.
60. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2014;32:597-604.
61. Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:343-349.
62. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60:2008-2016.
63. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Future treatments of cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:571-581.
64. Goto K, Lin W, Zhang L, Jilg N, et al. The AMPK-related kinase SNARK regulates hepatitis C virus replication and pathogenesis through enhancement of TGF- β signaling. *J Hepatol* 2013;59:942-948.
65. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra159.
66. Vashisht R, Brahmachari SK. Metformin as a potential combination therapy with existing front-line antibiotics for Tuberculosis. *J Transl Med* 2015;13:83.
67. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, et al. Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2015;doi: 10.1111.
68. Alves MG, Martins AD, Vaz CV, Correia Set al. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. *Br J Pharmacol* 2014;171:1033-1042.



Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica

RESUMEN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cada vez cuentan con mejores opciones de tratamiento porque surgen nuevos medicamentos y, en ocasiones, de nuevas clases terapéuticas; sin embargo, para los médicos tratantes representa un reto elegir los esquemas más convenientes para los distintos tipos y perfiles de pacientes. De aquí la necesidad de establecer, de acuerdo con muchas variables epidemiológicas (edad, género, tiempo de enfermedad, grado de descontrol, etcétera), cuáles son los mejores medicamentos (combinaciones) que permitirán un mejor tratamiento y evolución de las personas con la enfermedad y qué base empírica-científica debe utilizarse. Esta revisión sistemática contribuye a discernir, de acuerdo con nuestras características poblacionales, cuál es la guía de tratamiento que se ajusta de manera adecuada a nuestras necesidades en Latinoamérica, y más precisamente, en Centroamérica. Se considera que generar más guías de tratamiento en nuestra región, por ejemplo, por país, no es tan útil como revisar las diferentes guías ya existentes y darles un justo valor para nosotros, por su utilidad en la práctica clínica. Las guías de la Asociación Americana de Diabetes en Consenso con la Asociación Europea (EASD por sus siglas en inglés), de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) en sus últimas versiones publicadas, nos permiten evaluar la eficiencia en la interacción de las combinaciones, establecer una secuenciación terapéutica y considerar importantemente los perfiles de seguridad de los tratamientos para prescripción en Latinoamérica.

Palabras clave: diabetes mellitus, guías de tratamiento, medicamentos.

Review of diabetes mellitus type 2 pharmacological treatment guide and opinion in Central America

ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus is getting better treatment options because there are new medicines and, sometimes, new therapeutic classes; however for treating physicians it is a challenge to choose the most suitable schemes for different types and patient profiles. Hence the need to establish, according to many epidemiological variables (age, gender, time of disease, uncontrolled level, etc.), which are the best drugs (combinations) that allow better treatment and outcomes for people with the disease and what empirical-scientific basis should be used. This systematic review of treatment guidelines in diabetes contrib-

Luis Alberto Ramírez-Roca¹
Julio Palencia-Prado²
María Guadalupe Castro-Martínez³

¹ Endocrinólogo, Guatemala.

² Prevensalud, Guatemala.

³ Especialista en Medicina Interna, integrante de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

Aceptado: 8 de julio 2015

Recibido: 18 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Luis Alberto Ramírez Roca
diabetesdos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ramírez-Roca LA, Palencia-Prado J, Castro-Martínez MG. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. Med Int Méx 2015;31:733-748.

utes to discern according to our population characteristics, what is the proper fit for our needs in Latin America and more precisely in Central America. It is considered here that generate more treatment guidelines in our region, for example by country, is not as useful as review the various existing guidelines and give them a fair value for us, for its usefulness in clinical practice. The guidelines of the American Diabetes Association and the European Association Consensus (EASD), the Latin American Diabetes Association (ALAD) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) in their latest published versions, allow us to evaluate efficiency in the interaction of combinations, to establish a therapeutic sequencing and importantly consider the safety profiles of prescription treatments for Latin America.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment guidelines, drugs.

ANTECEDENTES

Ante la epidemia actual de diabetes mellitus tipo 2 en todo el mundo, surge la necesidad de alcanzar metas de control glucémico específicas, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad, así como mejorar la expectativa y calidad de vida. Estas metas convierten al tratamiento de la hiperglucemia en una prioridad fundamental.¹ Si bien el abordaje de la hiperglucemia históricamente constituye el centro de atención en el tratamiento de la diabetes, los tratamientos dirigidos a otras comorbilidades, como la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la resistencia a la insulina, también se consideran puntos centrales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.¹ Está demostrado que mantener las concentraciones glucémicas tan cercanas como sea posible al intervalo euglucémico tiene un efecto benéfico importante en las complicaciones microvasculares específicas de la diabetes.^{2,3} Sin embargo, los estudios actuales no logran demostrar un efecto benéfico del tratamiento intensivo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 (*Veterans Affairs Diabetes Trials, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Action in Diabetes and Vascular Disease*),⁴⁻⁶ pero sí los

efectos adversos, como el riesgo de hipoglucemia y el incremento de peso.

El desarrollo de nuevas clases de medicamentos antidiabéticos destinados a completar los tratamientos más antiguos, entre ellos las intervenciones en el estilo de vida, la insulina, las sulfonilureas y metformina, incrementan el número de opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ya sea que se prescriban solas o en combinación con otras intervenciones destinadas a reducir las concentraciones de glucosa sanguínea. El creciente número de opciones disponibles para los médicos y pacientes acentúa la incertidumbre acerca de los medios más apropiados para atender esta enfermedad tan prevalente.⁷

Aunque en años recientes se publicaron numerosas revisiones acerca del abordaje de la diabetes mellitus tipo 2, es frecuente que los médicos se queden sin una vía terapéutica definida, lo que da lugar a que exista un debate en torno a qué agente antidiabético (incluida la insulina) debe ser prescrito para iniciar el tratamiento y cuáles habría que agregar de manera consecutiva.



Tampoco hay un acuerdo en cuanto a la preferencia de un fármaco sobre otro, en una misma clase, en una determinada situación. Los pacientes sintomáticos con concentraciones elevadas de glucosa y hemoglobina glucosilada A1c (A1c) requieren fármacos que logren reducir la glucemia de manera rápida (por ejemplo, insulina). Sin embargo, cómo lograr las metas puede ser menos importante que el solo hecho de alcanzarlas. Las mejorías en las concentraciones de glucosa y A1c se asocian con mejores resultados, aun cuando no se logren las metas. Cada agente terapéutico tiene ventajas y desventajas, por lo que es necesario comparar el efecto hipoglucemiante y el riesgo de hipoglucemia con otros beneficios, riesgos y costos.

Debido a las características de la diabetes mellitus tipo 2, de ser una enfermedad crónica, con deterioro progresivo en la producción de insulina, hace que su tratamiento y control adecuados sean difíciles y de gran complejidad, principalmente al escalar la prescripción de los diferentes fármacos antidiabéticos. Esto se refleja en el gran número de Guías de Práctica Clínica que existen en el mundo actualmente. Algunas sociedades científicas elaboraron consensos con recomendaciones acerca de objetivos o metas de control, escalonamiento de los distintos fármacos y adaptación de ambos a las características del paciente. Entre ellas existen concordancias y discrepancias, producidas en parte por la dificultad que representa la ausencia de ensayos clínicos con distribución al azar y con potencial suficiente que comparen de manera directa las distintas pautas terapéuticas recomendadas.

Las Guías de Práctica Clínica son recomendaciones desarrolladas de manera sistemática para ayudar al profesional y al paciente a tomar decisiones adecuadas cuando el paciente tiene una enfermedad o condición de salud determinada. La ventaja de estas guías para el médico se basa en que las recomendaciones que ofrecen provienen de la mejor evidencia científica existente y para el

paciente, en ganar confianza acerca de que lo que le indica su médico proviene de estudios científicos evaluados y resumidos en forma de guías. El objetivo de este trabajo es establecer el número de Guías de Práctica Clínica que existen en la actualidad, así como describir las diferencias y similitudes en cuanto a parámetros de selección del medicamento, primera, segunda y tercera líneas de tratamiento y las recomendaciones de administración de la insulina.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía para conocer cuántas guías existen. Con una búsqueda amplia, en la que usaron los términos MeSH “diabetes mellitus type 2”, y restringida por tipo de estudio “guidelines” o “practice guidelines”, se obtuvieron 195 resultados. Se restringió la información para sólo encontrar las Guías de Práctica Clínica relacionadas con fármacos, con el siguiente mecanismo: “diabetes mellitus type 2 (MeSH) and pharmacology treatment”, con el que se encontraron 40 guías.

Para la descripción de la frecuencia con que se utilizan las guías se usó la palabra MeSH de apego a las Guías Clínicas en diabetes mellitus tipo 2, por lo que se realizó la búsqueda: “guideline adherence “MeSH” and diabetes mellitus type 2 (MeSH) and randomized controlled trial (ptyp)”. Con esta búsqueda se obtuvieron 16 estudios, que evalúan el uso de las diversas Guías de Práctica Clínica en escenarios como la atención primaria y la atención secundaria, y que incluyen las guías de algunos países de Latinoamérica.

Asimismo, se incluyeron las guías de Chile, Costa Rica, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), las guías europeas, la guía del Instituto Mexicano del Seguro Social de México y la guía española; todas se revisaron intencionalmente porque no aparecieron en la búsqueda.

RESULTADOS

Después de la revisión de las diferentes Guías de Práctica Clínica y Consensos se seleccionaron las siguientes guías: de la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, Consenso de ALAD, la Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2 de Chile, de la Asociación Americana del Colegio de Endocrinólogos Clínicos, del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes y la del IMSS de México, al considerar que son las consultadas con mayor frecuencia y porque incluyen los medicamentos antidiabéticos actualmente disponibles.

GUÍA DE ADA Y EASD⁸

Parámetros para la selección del medicamento

Para la elección del fármaco se recomienda seguir un enfoque centrado en el paciente, considerar la eficacia, costo, efectos adversos, efectos en el peso corporal, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia y preferencias del paciente. (E)

Primera línea de tratamiento

La metformina, si no existe contraindicación y es tolerada, es el tratamiento inicial como monoterapia (A), por su bajo costo, seguridad demostrada, efecto neutral en el peso corporal y posibles beneficios en los resultados cardiovasculares. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticados, con muchos síntomas de descontrol metabólico o glucemias, o HbA1c muy elevada, debe considerarse iniciar el tratamiento con insulina, con o sin otros fármacos. (E)

Segunda línea de tratamiento

Si el monoterapia con metformina, a las dosis máximas toleradas, no alcanza o no mantiene el objetivo de A1c en un periodo de tres

meses, hay que añadir un segundo agente oral: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (inhibidor DPP-4) inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), un agonista del receptor para péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), o insulina. (A)

Tercera línea de tratamiento

Si el tratamiento combinado de dos agentes antidiabéticos, a las dosis máximas toleradas, no alcanza o no mantiene el objetivo de A1c en un periodo de tres meses, hay que añadir un tercer agente oral: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor DPP-4, inhibidor del SGLT2, un agonista del receptor GLP-1, o insulina. (A)

Recomendación de la administración de insulina

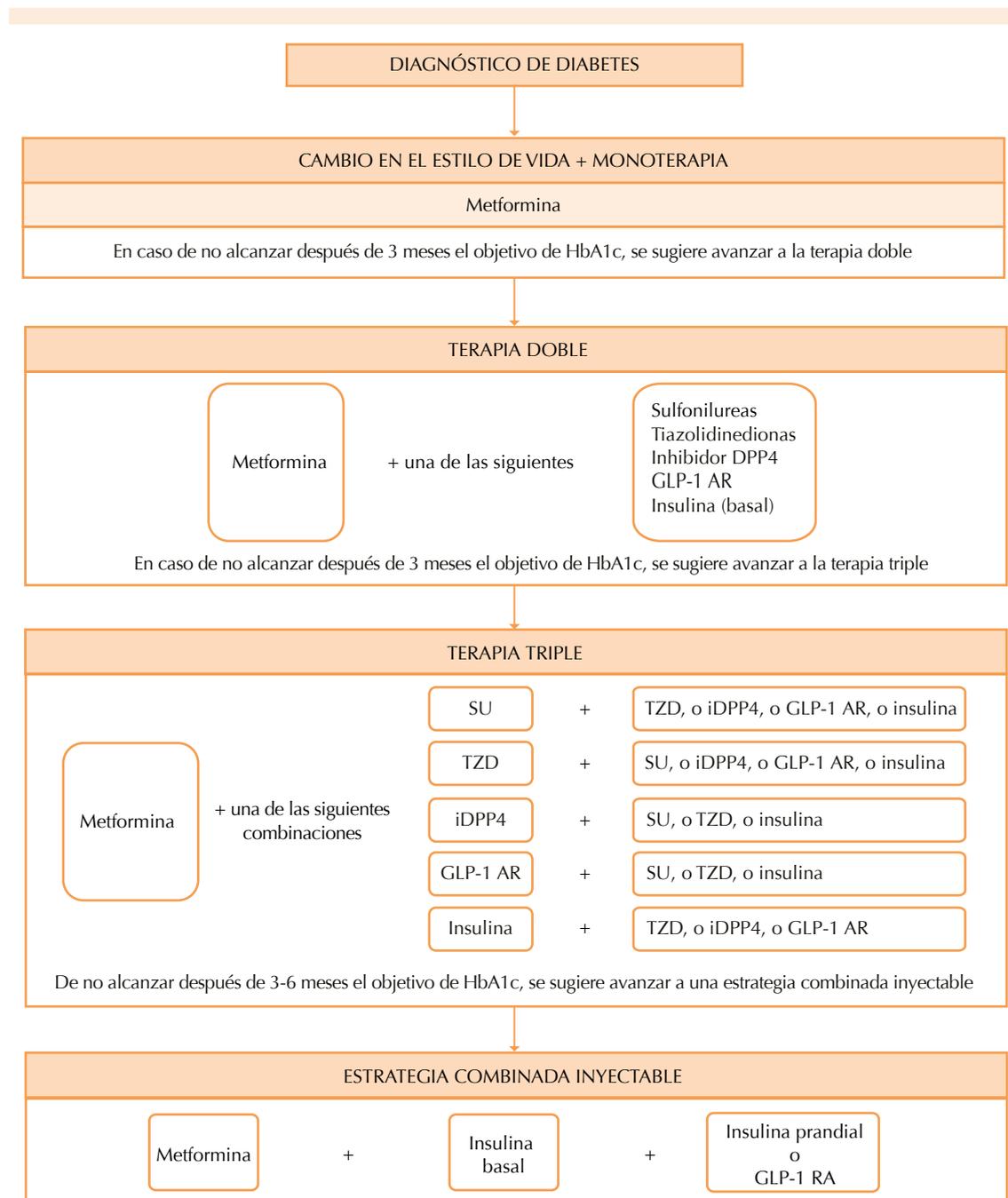
Si el tratamiento combinado, que incluya insulina basal, falla para mantener una A1c deseada después de un periodo de 3 a 6 meses, se deberá iniciar una estrategia más compleja de insulina, generalmente en combinación con uno o dos agentes antidiabéticos orales, y finalmente múltiples dosis de insulina: insulina basal-bolo o insulinas premezcladas (Figura 1). (A)

Guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁹

Parámetros para la selección del medicamento

Grado de control glucémico, estado clínico del paciente (estable o con descompensación metabólica) e índice de masa corporal (IMC, kg/m²).

En pacientes con descontrol importante (catabólico, sintomático, pérdida de peso) deberá proporcionarse tratamiento especializado que incluya insulina. De acuerdo con esta guía, en los pacientes clínicamente estables, asintomáticos, se tomará inicialmente en cuenta la cifra de A1c si es menor, igual o mayor a 8%.



Adaptada de la referencia 8.

SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinediona; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; GLP-1 AR: agonista del receptor del polipéptido 1 similar al glucagón.

Figura 1. Guías de ADA y EASD 2015.

Pacientes con A1c <8%

Primera línea de tratamiento

Se debe iniciar monoterapia con metformina, mientras el paciente no esté inestable (con hiperglucemia extrema, cetosis o pérdida rápida de peso) (A). La metformina de acción extendida (XR) puede mejorar la tolerancia gastrointestinal (C). En caso de que la metformina no se tolere o esté contraindicada, puede iniciarse el tratamiento con otro antidiabético oral. Un inhibidor de DPP-4 es la mejor alternativa porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia (B). Los agonistas de GLP-1 son otra opción para reemplazar a la metformina (recomendación del Consenso). Otros fármacos antidiabéticos, como sulfonilureas, glitazonas metiglinidas y acarbosa, pueden prescribirse con precaución.

Segunda línea de tratamiento

Si en un lapso de 3 a 6 meses, el paciente no alcanza la meta de control metabólico (A1c <7%) con monoterapia, debe pasarse a una combinación de fármacos. La guía menciona como mejor opción para combinar con metformina al inhibidor de DPP-4 (B) y como alternativa, una sulfonilurea de segunda generación u otros fármacos antidiabéticos.

Tercera línea de tratamiento

Si la combinación de dos fármacos orales falla en alcanzar la meta de A1c, se recomienda la adición de una insulina basal y como alternativa, un análogo agonista del GLP-1 (B). En caso de que persista una HbA1c igual o >7%, se debe reconsiderar la meta de A1c, individualizar el tratamiento y canalizar a un tratamiento especializado (recomendación del Consenso).

Pacientes con HbA1C igual o >8%

Cuando la A1c inicial está al menos un punto porcentual por encima de la meta, es probable

que ésta no se pueda alcanzar con monoterapia y debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento combinado de antidiabéticos orales (ADOs). La combinación de metformina con cualquiera de los otros ADOs es igualmente efectiva para bajar la A1c hasta 2 puntos porcentuales; aunque es preferible la combinación de metformina con un inhibidor de DPP-4, porque ofrece el mejor equilibrio riesgo-beneficio (B).

En caso de que persista el descontrol con A1c igual o mayor a 7, se recomienda agregar una insulina basal y como alternativa, un análogo del receptor de GLP-1.

En caso de no alcanzar la meta de A1c, se debe reconsiderar esta meta, individualizar el tratamiento y contar con la asesoría de un médico especialista (recomendación del Consenso).

Recomendación para la prescripción de insulina

Se sugiere prescribir insulina basal (NPH, glargina, detemir o degludec) nocturna en pacientes clínicamente inestables, caracterizados por pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente o cetonuria, o ambas, en cualquier etapa de la enfermedad. Estos pacientes suelen tener una A1c >9%. La insulino terapia basal puede iniciarse en pacientes con A1c fuera de la meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales (A). Los análogos de acción prolongada ofrecen los mismos beneficios metabólicos que las otras insulinas basales, con menor riesgo de hipoglucemia severa o nocturna. Cualquier insulina basal asociada con fármacos orales debe iniciarse con una sola dosis al día (C).

Esta guía tiene una sección para considerar a un grupo de pacientes con obesidad, que representan un reto terapéutico porque con frecuencia



continúan subiendo de peso y no alcanzan las metas de control metabólico (Figura 2).

Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2, Chile¹⁰

Parámetros para la selección del medicamento

Cifra de hiperglucemia, riesgo de hipoglucemia, efectos colaterales del medicamento, enfermedades concomitantes, capacidad para apegarse al plan terapéutico, preferencias del paciente, costos.

Primera línea de tratamiento

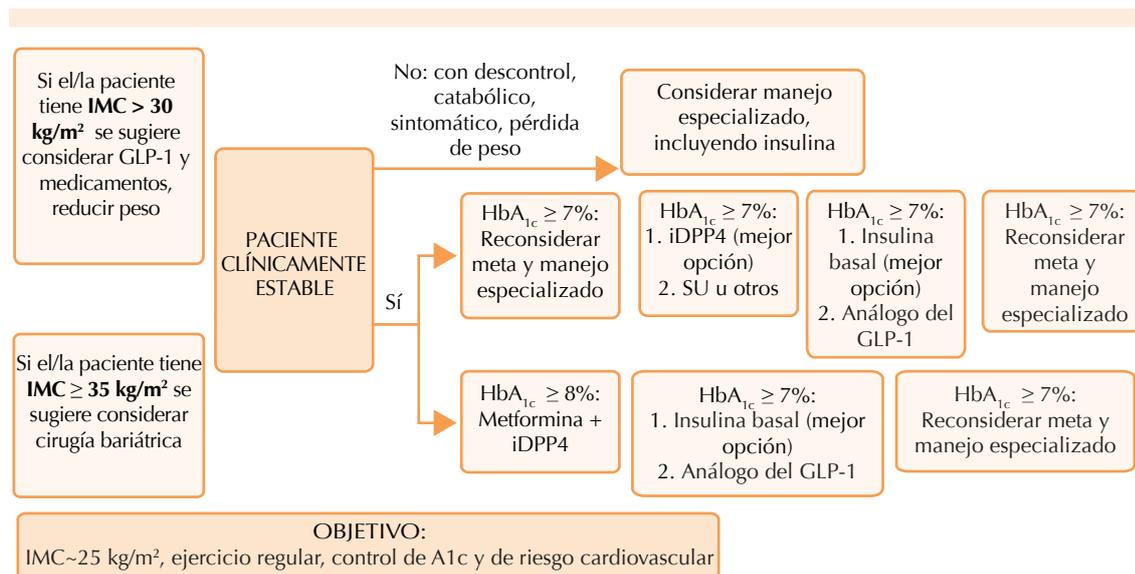
Iniciar con metformina. (A) En caso de contraindicación o intolerancia digestiva a ésta, pueden prescribirse como alternativas, sulfonilureas, inhibidor de DPP-4, o tiazolidinedionas. Las sulfonilureas son los fármacos de primera elección en el reemplazo de la metformina en

esta etapa; en caso de riesgo de hipoglucemia, debe prescribirse un inhibidor de DPP-4 o tiazolidinediona.

Segunda línea de tratamiento

Si después de tres meses de tratamiento inicial con dosis máximas de metformina no se logra el objetivo de tratamiento de la HbA1c, agregar una sulfonilurea, o insulina.

A1c entre 7 y 9%. Asociar una sulfonilurea a la metformina (C) como primera elección. Otras alternativas a las sulfonilureas son: inhibidor de DPP-4, tiazolidinediona, si la A1c está cercana a 7%, e insulina, si la A1c está cercana a 9%. Otras alternativas a sulfonilurea son las meglitinidas (tratamientos menos validados). En caso de no lograr las metas en 3 a 6 meses, se sugiere combinar metformina+ sulfonilurea + insulina NPH.



Adaptada de: Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD 2013:85.

Figura 2. Guía de tratamiento ALAD.

A1C >9%. Preferir la asociación de metformina con insulina, principalmente si el paciente está sintomático (C).

Tercera línea de tratamiento

Si no se logran los objetivos en un plazo de 3 a 6 meses con el tratamiento combinado, tratamiento intensivo con insulina asociada o no con metformina, se debe referir al especialista para intensificar el tratamiento con insulina. En esta situación se debe considerar que hubo una insuficiencia definitiva de las células beta (Figura 3).

American Association of Clinical Endocrinologists Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015 Consensus Statement¹¹

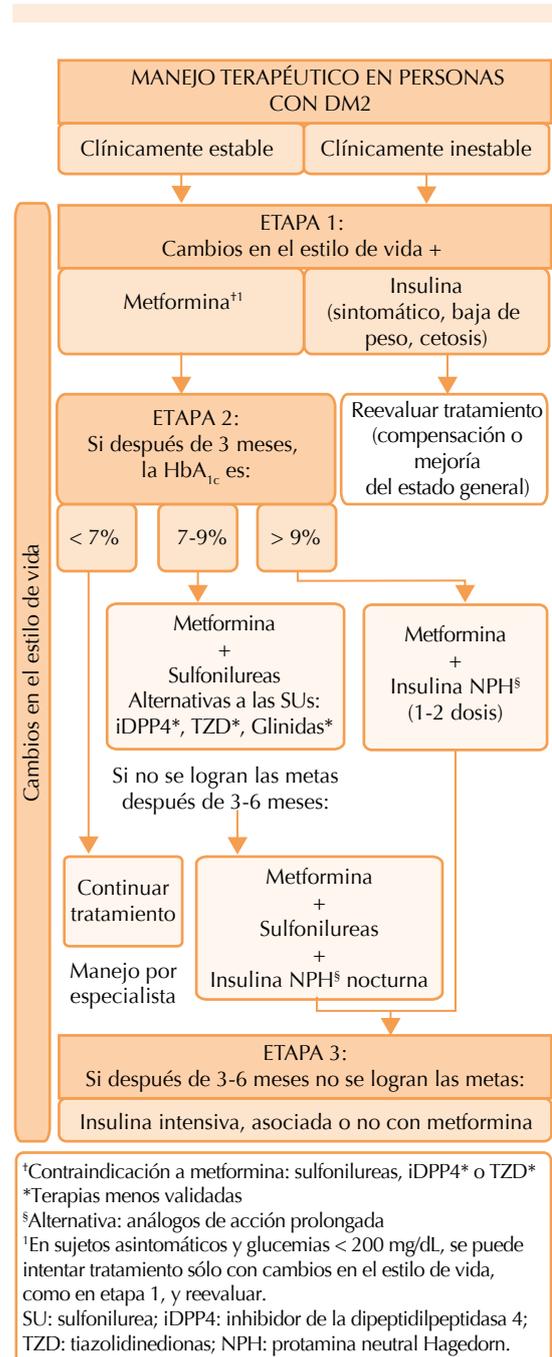
Parámetros para la selección del medicamento

Considera los objetivos del control metabólico, basándose principalmente en el porcentaje de la A1c y los efectos secundarios de los medicamentos, como hipoglucemia, ganancia ponderal, riesgo cardiovascular, edad y comorbilidades asociadas. En este algoritmo realmente no hay líneas de tratamiento y las recomendaciones van en relación con la cifra de A1c.

Pacientes con A1C <7.5%

Primera línea de tratamiento. Monotratamiento

En cuanto a la medicación más deseable y segura en monotratamiento, en orden jerárquico están: metformina, análogos GLP-1, inhibidores del SGLT2, inhibidores de DPP-4 y los inhibidores de las alfa glucosidasas. En cambio, para la prescripción de glitazonas y sulfonilureas deben tomarse precauciones (riesgo de incremento de peso e hipoglucemia). Si después de un periodo de tres meses no se alcanza la meta de HbA1c <7 con monotratamiento, se recomienda tratamiento combinado, como se sugiere en pacientes



[†]Contraindicación a metformina: sulfonilureas, iDPP4* o TZD*
^{*}Terapias menos validadas
[§]Alternativa: análogos de acción prolongada
¹En sujetos asintomáticos y glucemias < 200 mg/dL, se puede intentar tratamiento sólo con cambios en el estilo de vida, como en etapa 1, y reevaluar.
 SU: sulfonilurea; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; TZD: tiazolidinedionas; NPH: protamina neutral Hagedom.

Figura 3. Tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



con A1c igual o >7%, mismo que se describe a continuación.

Pacientes con A1C entre 7.5 y 9%

Segunda línea de tratamiento: tratamiento doble

El fármaco más deseable y seguro para combinar es metformina con otro fármaco antidiabético de primera línea; en orden jerárquico: análogos GLP-1, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4, colesevalam, bromocriptina CR, inhibidores de la alfa-glucosidasa. Deben prescribirse con cautela: tiazolidinedionas, insulina basal y las sulfonilureas-glinidas.

Tercera línea de tratamiento: tratamiento triple

De igual manera, combinar el fármaco más deseable y seguro de primera línea con el de segunda línea y agregar el tercer fármaco, en orden jerárquico: análogos GLP-1, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4, colesevalam, bromocriptina CR, inhibidores de la alfa-glucosidasa. Deben prescribirse con cautela: tiazolidinedionas, insulina basal y las sulfonilureas-glinidas.

Pacientes con HbA1c >9%

De acuerdo con el estado clínico del paciente, puede ser asintomático: tratamiento dual o triple, o sintomático: combinación de insulina basal más otros fármacos antidiabéticos. En caso de no lograr los objetivos de HbA1c, debe realizarse intensificación del tratamiento con insulina.

Recomendación de insulina

Pacientes con dos o más fármacos antidiabéticos orales o análogos de GLP-1 que no lograron alcanzar la meta de A1c y ésta es >8%, se recomienda iniciar con insulina basal combinada con un inhibidor de DPP4 o un análogo del GLP. En pacientes con descontrol metabólico con HbA1c > 9-10%

y sujetos sintomáticos con poliuria y pérdida de peso, tratados con insulina basal o premezclas, se recomienda intensificar la administración de insulina, cambiando al régimen basal-bolo.

Esta guía también considera a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesos, con tratamiento farmacológico con lorcaserina y fentermina-topiramato. Con prediabetes: metformina, acarbosa, así como tiazolidinedionas y agonistas del receptor de GLP-1 (Figura 4).

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes¹²

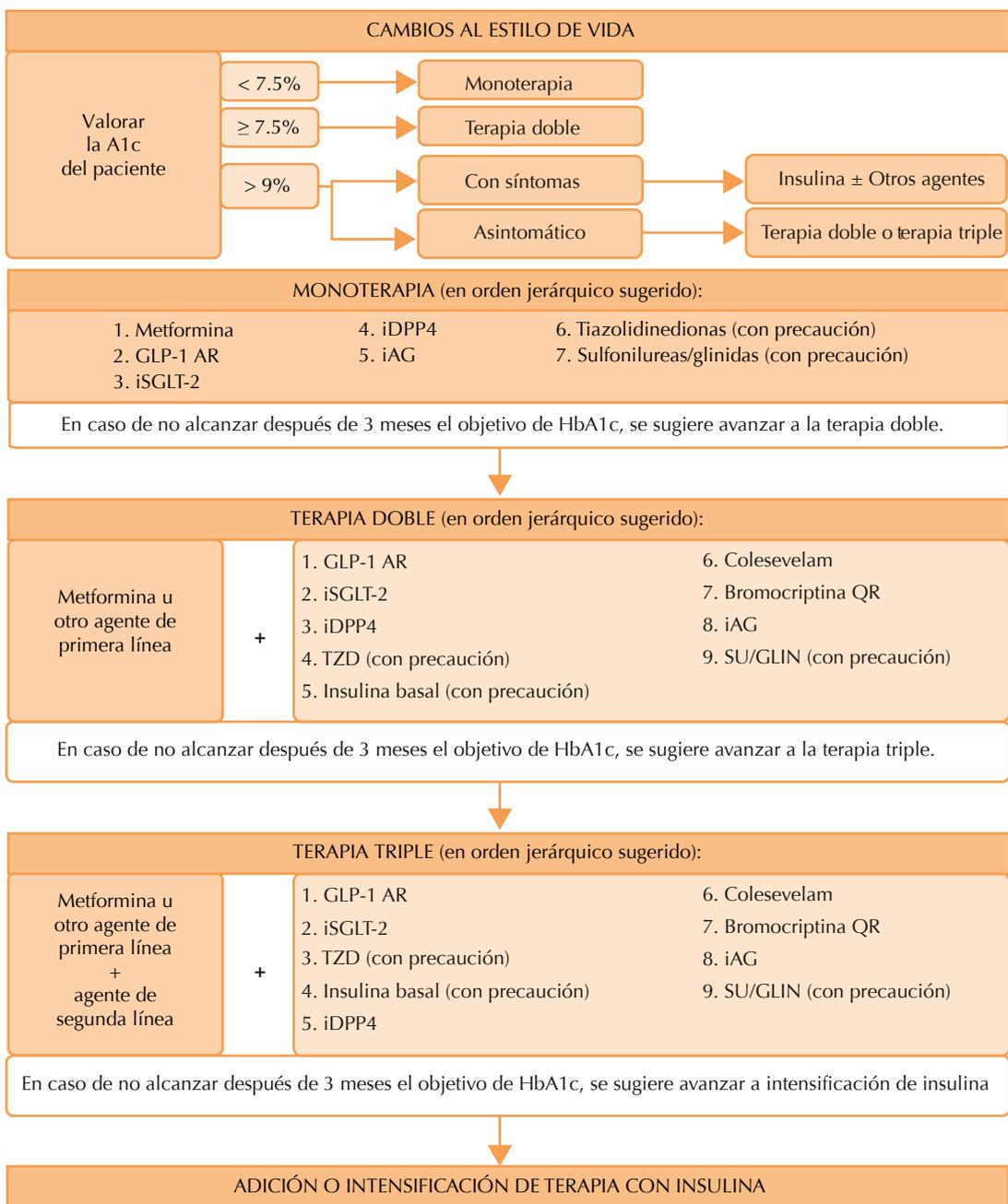
Parámetros para la selección del medicamento

La elección del tratamiento dependerá de la potencia para reducir la A1c, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del efecto preferente en la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que tenga el paciente, del riesgo de los efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del costo.

Primera línea de tratamiento

Pacientes con A1c de 6.5 a 8.5%. Iniciar tratamiento con metformina como monoterapia, y como alternativas, en caso de contraindicación o intolerancia, se propone, en primer lugar, sulfonilurea, en segundo, inhibidores de DPP-4, en tercero, glinidas, en cuarto, tiazolidinedionas, y en quinto lugar, inhibidores de las disacaridasas.

Pacientes con A1c >8.5% y con manifestaciones clínicas de descontrol metabólico. Debe iniciarse tratamiento con insulina sola o combinada con metformina.



GLP-1 AR: agonista del receptor del polipéptido 1 similar al glucagón; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa; SU: sulfonilurea; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; TZD: tiazolidinedionas; GLIN: glinidas.
 Adaptada de: Garber, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract 2015;21:438-47.

Figura 4. Guía de tratamiento AACE/ACE.



Segunda línea de tratamiento

Si después de un periodo de tratamiento de tres meses no se logra el objetivo de control metabólico con A1c, debe agregarse un segundo fármaco; la combinación de metformina + sulfonilurea es la más recomendada. Otras alternativas son: inhibidores del DPP4, tiazolidinedionas, insulina y agonistas del receptor del GLP- pacientes con A1c >8.5%.

Tercera línea de tratamiento

En pacientes tratados con dos fármacos, con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización o triple tratamiento oral. La asociación de metformina, sulfonilurea y glitazona es la más prescrita en la práctica asistencial. En los pacientes con limitaciones para la administración de las tiazolidinedionas, las alternativas más razonables serían metformina más sulfonilureas más DPP-4, o metformina más repaglinida más DPP-4, aunque tienen el inconveniente de que están menos estudiadas. Otra opción es la combinación de insulina con metformina e intensificación de la insulina (Figura 5).

Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica 2012, IMSS¹³

Parámetros para la selección del medicamento

El esquema de tratamiento farmacológico elegido debe ser individualizado al considerar: grado de descontrol metabólico, eficacia, efectos secundarios, contraindicaciones, riesgo de hipoglucemia, complicaciones de la diabetes, comorbilidades y preferencias del paciente.

Primera línea de tratamiento

Iniciar con monoterapia con metformina (D). Las sulfonilureas deben considerarse una alternativa de tratamiento cuando la metformi-

na no se tolere o esté contraindicada (A). Otras opciones son, en orden jerárquico: inhibidor de DPP4, tiazolidinedionas, glinidas e inhibidores de las disacaridasas.

Segunda línea de tratamiento

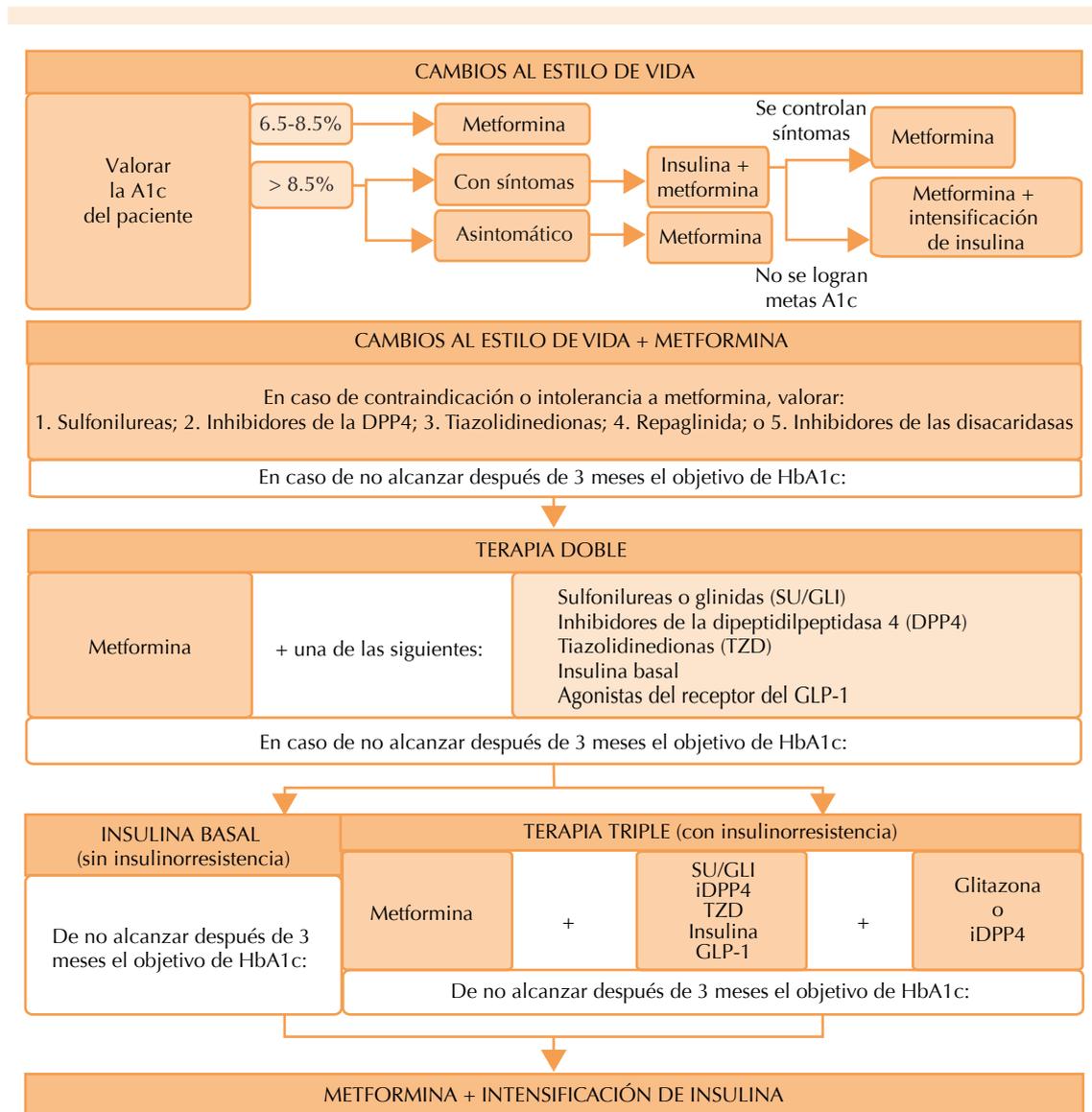
Si con el tratamiento de metformina no se logran las metas terapéuticas, deberá agregarse una sulfonilurea de primera elección (C). La pioglitazona es fármaco de segunda elección en tratamiento combinado (B). Se recomienda individualizar su prescripción. También pueden prescribirse glinidas, inhibidor de DPP-4, insulinas basales y agonistas del receptor del GLP-1.

Tercera línea de tratamiento

En caso de no lograr las metas terapéuticas, agregar insulina NPH nocturna o considerar la asociación de tres fármacos orales (Figura 6). (B)

Comentario de la Guía ADA y EASD

Se trata de un posicionamiento oficial tras la designación de un grupo de trabajo, la revisión sistemática de la bibliografía y múltiples reuniones, antes de llegar al documento final. Se insiste en que la toma de decisiones debe estar centrada en el paciente e introduce la necesidad de evaluar las características del paciente y de la enfermedad para definir los objetivos de control, aunque esto sea varios años después de que otras sociedades científicas lo recomendaran.^{14,15} Se mantiene la recomendación de la prescripción de metformina como primera opción farmacológica universal, siempre que no exista contraindicación. En el segundo escalón están todos los fármacos antidiabéticos asociados con metformina disponibles actualmente, incluidos los inhibidores de SGLT2 y la insulina. La elección del fármaco que debe añadirse a la metformina se realiza en función de las características del paciente y de las de



Adaptada de: Menéndez Torre E, et al. Av Diabetol 2010;26:331-8.

Figura 5. Guía de tratamiento de la Sociedad Española de Diabetes.

cada fármaco, fundamentalmente sus efectos en el peso corporal y las hipoglucemias, porque se reconoce que su efectividad es prácticamente la misma, y disminuye aproximadamente 1% la A1c. Algunas combinaciones, como metformina con sulfonilureas o con insulina, se justifican en

este escalón debido a su menor costo. En el tercer escalón, y tras la asociación de dos fármacos, al menos en la Figura 1 se observa que se ponen en el mismo nivel el tratamiento triple sin insulina y los tratamientos que incluyen la adición de insulina, generalmente insulina basal. Sin em-

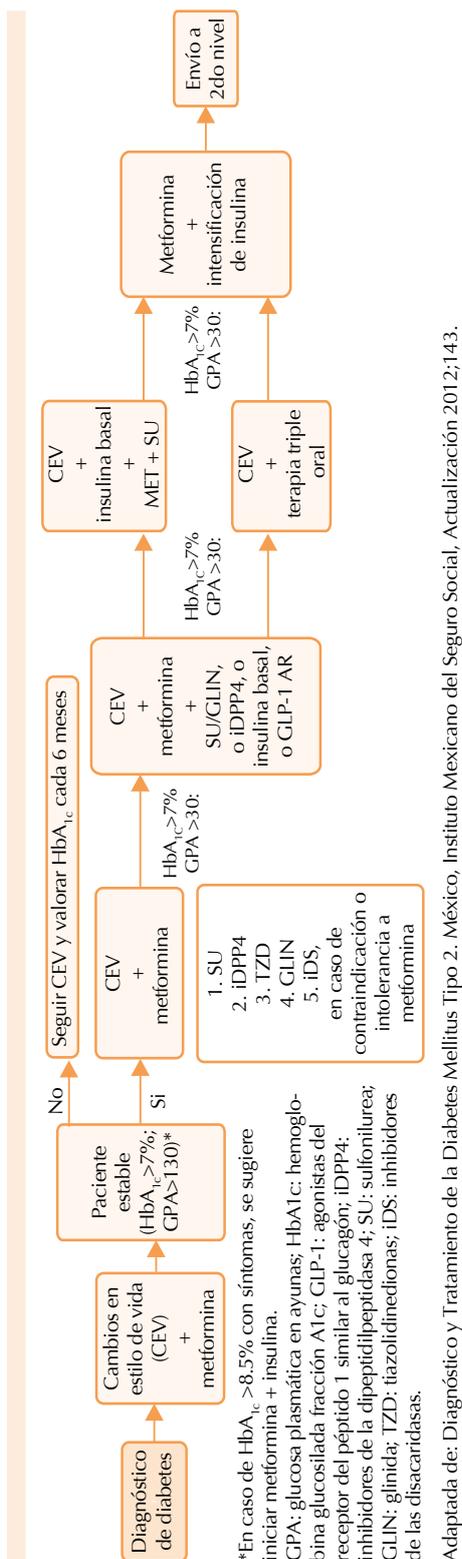


Figura 6. Guía de tratamiento IMSS.

bargo, la escasa potencia de las asociaciones sin insulina, el riesgo de efectos adversos y la falta de apoyo de la evidencia científica en cuanto a su efectividad,¹⁶⁻¹⁸ hacen muy discutible esta recomendación, a pesar de su amplia utilización en la práctica clínica. Sería deseable un apoyo más decidido a la adición de insulina en este escalón, en el que también deben tomarse en cuenta los efectos en el apego al tratamiento de la polifarmacia,¹⁹ así como las implicaciones costo-beneficio. El último paso del tratamiento sería la intensificación del tratamiento con insulina. La importancia en este escalón radica en que son igualmente válidas las pautas basal-bolo y las pautas de insulinas premezcladas en dosis múltiples, que pueden adaptarse mejor a las características de algunos pacientes.²⁰ Además, reconocen las ventajas de los análogos de insulina, sobre todo en términos de menor frecuencia de aparición de hipoglucemias.²¹ El posicionamiento ADA-EASD sigue la línea de las últimas recomendaciones en cuanto a la necesidad de la individualización de los objetivos de control y de la elección de los fármacos en función de las características de cada paciente; insiste en las modificaciones del estilo de vida como la base del tratamiento durante toda la vida del paciente con diabetes y reconoce las ventajas de los análogos de insulina, así como la utilidad de todas las pautas de terapia intensiva con insulina.

Comentarios de la guía ALAD

Se reconoce la importancia de un tratamiento temprano y de aplicar toda la información expresada en esta guía para llegar a las metas de control en el tiempo más corto posible y, sobre todo, mantener al paciente en valores adecuados de glucemia de ayuno, posprandial y en concentraciones de A1c de menos de 7%. Si las condiciones clínicas y particulares del paciente lo permiten, debe buscarse tener ≤ 6.5%. Orienta para que el médico pueda estratificar a los pacientes con base en su concentración de A1c, peso corporal, representado como índice

de masa corporal, y grado de estabilidad clínica, que expresaría su reserva pancreática de insulina; de esta manera se podrán tomar mejores decisiones terapéuticas. Insiste en el grupo de pacientes con obesidad, que no logran controlarse y siguen subiendo de peso. Recomienda, desde una etapa temprana del tratamiento, la combinación de fármacos orales; y cuando éstos no logran metas de control a corto plazo, el médico debe adicionar insulina. Se incluyen recomendaciones en cuanto a todas las insulinas y análogos disponibles; no excluye a ningún fármaco porque considera que cada uno tiene sus indicaciones y contraindicaciones propias, y que es responsabilidad de las sociedades médicas, como ALAD, enseñar el prescripción adecuada de cualquier medicamento. Menciona la posibilidad de administrar insulina de liberación prolongada XR en caso de intolerancia a la metformina simple. La diferencia más importante es que el tratamiento se pensó, diseñó y avaló exclusivamente por médicos latinoamericanos, líderes y expertos en diabetes.

Comentarios de la guía AACE

La metformina aún es el fármaco de elección para el tratamiento combinado inicial y de base. Los inhibidores de DPP4, y en general las incretinas, ya no constituyen tratamiento de segunda elección, sino de primera, al igual que los inhibidores de SGLT2; cuenta con una gráfica que indica que son los fármacos más seguros. Las sulfonilureas, así como glitazonas y glinidas, aunque aún se mantienen en la jerarquía de primera elección, son desplazadas por otras opciones (específicamente incretinas); de manera que quedan como última opción jerárquica del monoterapia. El tratamiento inicial no necesariamente debe ser con monoterapia, también puede ser combinado. Habría que valorar la cifra de A1c en 7.5% como la "concentración de corte" para administrar o no un segundo o tercer fármaco, debido a que una A1c de 7.5% equivale en sangre a casi 170 mg/dL.

En relación con el tratamiento combinado, llama la atención que la prescripción de metformina con sulfonilurea es la última opción jerárquica en tratamiento dual o triple, y básicamente está desplazada por metformina con IDPP4. La combinación de metformina + insulina basal es mejor que combinar metformina con sulfonilurea. Una vez que con el tratamiento dual no se obtiene control, puede tenerse más beneficio hipoglucemiante al agregar insulina basal que al agregar un tercer fármaco oral. ¿Por qué considerar el valor de A1c de 9% como la "concentración de corte" para intensificar la administración de insulina?

En cuanto a la Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2 de Chile, las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 de la Sociedad Española y la Guía Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la Guía de Práctica Clínica del IMSS hacen recomendaciones similares. Consideran a la metformina el medicamento de elección como monoterapia y también para el tratamiento combinado con otros antidiabéticos orales e insulina. Las sulfonilureas tienen un lugar importante como monoterapia en caso de contraindicación o intolerancia a la metformina, y en el tratamiento combinado dual con metformina. La Guía de Chile no incluye a los agonistas del receptor del GLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSIONES

Las Guías de Práctica Clínica tienen como objetivo tratar de estandarizar y hacer más accesible la información que se genera a partir de las evidencias científicas y las opiniones de expertos. Estas guías para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 establecen como base del tratamiento: una alimentación saludable, aumento en la actividad física, control de peso y educación en torno a la enfermedad. En lugar de una estrategia farmacológica igual para todos los pacientes, es necesaria la personalización



(características clínicas, edad, comorbilidades, etc.), eficacia, equilibrio entre los beneficios del control glucémico y sus peligros potenciales, al tomar en cuenta los efectos adversos de los medicamentos, en particular la hipoglucemia, el incremento de peso y el riesgo cardiovascular. La mayor parte de estas guías consideran a la metformina el fármaco de elección como monoterapia y tratamiento combinado, a menos que exista contraindicación o intolerancia.

Las sulfonilureas, aun cuando tienen un lugar relevante en algunas Guías de Práctica Clínica, tienen como objetivo tratar de estandarizar y hacer más accesible la información que debe tomarse en cuenta, como sus efectos adversos, el incremento del peso corporal y el riesgo de hipoglucemia. Las guías de la ALAD y AACE consideran la administración de los inhibidores DPP-4 y los agonistas de los receptores de GLP-1, en lugar de las sulfonilureas.

En cuanto a la administración de insulina, prácticamente todas las guías están de acuerdo en iniciarla cuando la A1c es mayor a 9%, o bien, con cifras menores en los casos de pacientes sintomáticos de descontrol metabólico (pérdida de peso, poliuria, etcétera).

Asimismo, la mayor parte de las combinaciones de fármacos adolece de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. Sin embargo, se recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Algo que debería analizarse es el tiempo de espera, de 3 a 6 meses, para hacer cambios en el tratamiento farmacológico; quizá sería conveniente realizarlos antes de este tiempo para evitar la inercia clínica que existe en la actualidad.

Con base en esta revisión, se propone la aplicación de las guías de ALAD, AACE y la ADA/EASD en Latinoamérica.

Agradecimientos

Novo Nordisk Farmacéutica Centroamérica y Caribe, por su apoyo irrestricto para esta publicación.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2014. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
2. Diabetes Control and Complications: Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-986.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Takao M, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetes microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-years study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
4. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and The American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-192.
5. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycaemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:854-860.
6. Mathews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: Landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:216-218.
7. Stewart GL, Tambasía M, Rosas J, et al. A multi-center, epidemiologic survey of the current medical practice of general practitioners treating Subjects with type 2 diabetes mellitus in Latin America. DEAL STUDY. *Diabetes* 2007;56:256.
8. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Position statement of American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.
9. Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en Evidencia. *Rev ALAD* 2013.
10. Guía clínica de Diabetes mellitus tipo 2. Serie de guías Clínicas Minsal. Ministerio de Salud, Secretaría de Salud Pública, Chile 2010.
11. AACE. Comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015;21:3-87.

12. Méndez-Torre E, Lafita-Tejedor J, Artola-Menéndez S, Millán-Nuñez-Cortés J, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol 2010;26:331-338.
13. Guía de Práctica Clínica GPC. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Evidencias y recomendaciones. Instituto Mexicano del Seguro Social. Catálogo IMSS XXX-XX. Actualización 2012.
14. Canadian Diabetes Association. Guidelines, Clinical Practice of Diabetes. Can J Diabetes 2008;32:53-62.
15. Rodbard H, Jellinger P, Davidson J, Einhorn D, et al. AACE/ACE consensus statement statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycaemic control. Endocr Pract 2009;15:540-559.
16. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin *versus* triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. DiabetesCare 2003;26:2238-2243.
17. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, et al. Insulin based *versus* triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? Diabetes Care 2009;32:1789-1795.
18. Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, Menéndez Torre E. Diabetología. Tema de actualidad. Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible. Avances en Diabetología 2010;26:276-280.
19. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2011;65:314-322.
20. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) *versus* basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes Care 2008;31:20-5.
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080-3086.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

LORATADINA / AMBROXOL

Sensibit XP®

**Alivia la tos
y el resfriado**

**Disuelve y facilita
la expulsión de las flemas**

**Acción
prolongada**



**Agradable
sabor
durazno**



Número de entrada: 133300201B3219

Jarabe: no se use en niños menores de 1 año

Tabletas: no se use en niños menores de 6 años • Si las molestias persisten por más de 5 días consulte a su médico • © Marca registrada

www.liomont.com

Reg No. 444M2008 SSA VI
Reg No. 266M2004 SSA VI

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor

Cuando es apremiante
suprimir el dolor...

SUPRADOL® Ketorolaco trometamina Tabletas, Tabletas sublinguales, inyectable, Gel. **FORMA FARMACÉUTICA Y FARMACOLÓGICA:** Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Vehículo c.p.p. 2 mL. Cada jeringa prellenada contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vehículo c.p.p. 1 mL. Gel con 100 mg/ml concentración. Ketorolaco trometamina 2 g. Excipiente c.p.p. 100 g. El Ketorolaco trometamina pertenece al grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Su nombre químico es: ácido (+)-S-benzil-2, 3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, 2-cimino-2 (hidroximetil), 3-propenil. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgesia no narcótica. **SUPRADOL®** tabletas, tabletas sublinguales y solución inyectable está indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo. **SUPRADOL®** Gel, analgesia antiinflamatoria de aplicación tópica para el tratamiento de dolores musculares, articulares y post-traumáticos. Es eficaz en el tratamiento de traumatismos de tejidos blandos, como equimosis, bursitis, tendinitis, epicondritis, epicondritis, sinovitis y espondilitis de articulaciones superficiales (dedos, rodilla, tobillo). **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensibilidad a ketorolaco, ácido acetilsalicílico o otros AINES. Antecedentes de úlcera, perforación o sangrado gastrointestinal. No debe ser utilizado en pacientes con síndrome de poliposis nasal, angioedema y broncoespasmo secundarios al uso de ácido acetilsalicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se recomienda en analgesia obstétrica. No debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **PRECAUCIONES GENERALES:** Ketorolaco puede ser causa de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. Debido al efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas ketorolaco puede causar una reducción del flujo renal que comprometa la función renal, en particular en pacientes con daño renal preexistente. Se deberá tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad alérgica ya que se han reportado reacciones anafilácticas con la administración de ketorolaco. Asimismo se ha reportado la presentación de reacciones anafilácticas y anafiláticas en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque al término del ácido acetilsalicílico la función plaquetaria vuelve a ser normal 24 a 48 horas después de suspender el tratamiento. Aunque no se ha demostrado interacción entre ketorolaco y heparina o warfarina, ketorolaco se deberá utilizar con precaución extrema en este caso y se deberá realizar seguimiento estrecho del paciente. El médico deberá tener presente el riesgo de hemorragia o hematoma postquirúrgico durante el uso de ketorolaco, así como de cualquier otro AINE. No se deberá administrar ketorolaco a pacientes que estén recibiendo otro AINE por el riesgo acumulativo de las reacciones adversas características de estos fármacos. Ketorolaco se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otros padecimientos cardiovasculares, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema con la administración de ketorolaco. Se deberá realizar ajuste de la dosis en pacientes >65 años, en sujetos con peso menor de 50 kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica. En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg. La capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede verse afectada en los individuos tratados con ketorolaco, debido a la presentación de somnolencia, mareo, vértigo, depresión e insomnio; por lo que se deberán extremar las precauciones cuando se realicen actividades que exijan atención. Ketorolaco puede potenciar la toxicidad asociada al tratamiento con metotrexato. Probenecid altera la farmacocinética de ketorolaco. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomienda su uso durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto. Tampoco durante la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La incidencia de eventos adversos asociados al uso de AINES disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las reacciones secundarias son poco frecuentes: diarrea, náusea, vómito, sangrado gastrointestinal, sangrado rectal, melena, náusea, dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, flatulencia, sensación de plenitud, distensión hepática, edematosos, vómito, gastritis, eructos, edema, eritema, erupción, erupción de peso, rubor, prurito, hiperhidrosis, púrpura, somnolencia, mareo, cefalea, sudoración excesiva, náusea, mareo, pesadez, pesadez en el pecho, depresión, ansiedad, dolor de cabeza, insomnio, dificultad para concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disnea, asma incrementado en la frecuencia urinaria, angitis, hematuria, prurito, urticario, rash, anomalías del gusto y de la vista. Íntimos. Aunque raramente, también se han observado como reacciones adversas: insuficiencia renal aguda, dolor en el flexor con o sin hematuria y/o exzema, hiponatremia, hipercalemia, síndrome urémico hemolítico, relación urinaria, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo, hipotensión, rubor, rash, hepatitis, ictericia colestática, insuficiencia hepática, síndrome de Lylel, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, rash maculopapular, sangrado de herida postquirúrgica, trombocitopenia, epistaxis, convulsiones, sueños anormales, alteraciones, hipersensibilidad, pérdida de la audición auditiva, meningitis séptica y síntomas extrapiramidales. **SUPRADOL®** Gel, se han reportado reacciones locales en el sitio de aplicación, como irritación, eritema, dermatitis, pero raramente de seriedad suficiente como para discontinuar el tratamiento. En pacientes susceptibles puede desencadenar reacciones de tipo alérgico, en caso de que ocurra erupción o irritación durante el tratamiento con **SUPRADOL®** Gel, éste deberá ser discontinuado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** **SUPRADOL®** se une en gran medida a proteínas plasmáticas (99.2%) en relación directa con la concentración. No altera la fijación proteica de la digoxina. Los estudios in vitro mostraron que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 mg/mL), la fijación de ketorolaco se redujo un 2%. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenbutorol y talbutamol, no alteran la fijación proteica de ketorolaco. Como es un fármaco potente y se encuentra presente en bajas concentraciones en el plasma, no se esperaba que desplazara significativamente a otros fármacos fijados a las proteínas. En los estudios realizados en animales o en humanos no hay ninguna evidencia de que ketorolaco induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarlo o de metabolizar otros fármacos. En consecuencia, no se esperaba que **SUPRADOL®** altera la farmacocinética de otros medicamentos. Probenecid reduce la depuración de ketorolaco lo cual aumenta la concentración plasmática (triplica el área bajo la curva), así como la vida media (aproximadamente al doble). Asimismo, reduce la respuesta a furosemida en 20%. Ketorolaco induce una posible inhibición de la depuración renal de litio, lo que resulta en una elevación de la concentración plasmática de este y de su toxicidad potencial. Reduce la depuración de metotrexato, por lo que posiblemente aumente la toxicidad del mismo. La administración concomitante de **SUPRADOL®** e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal, particularmente en pacientes deplegados de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concurrentemente con morfina o meperidina en varios estudios clínicos de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dieta alta en grasas disminuye la velocidad pero no el grado de absorción de ketorolaco oral. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARLINOGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios clínicos realizados hasta el momento, **SUPRADOL®** no ha mostrado potencial teratogénico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, IV o i.M. **Adultos:** 10 mg cada 4 a 6 horas, para un máximo de 40 mg en 24 horas. En caso de transición de la vía IM a la oral, la dosis oral no debe exceder 40 mg en 24 horas (6 120 mg al día dosis total). **Uso I.M.:** 30 a 60 mg iniciales, seguidos de 10 a 30 mg cada 6 horas para un total de 150 mg el primer día y posteriormente 120 mg al día por un máximo de 5 días. **Uso I.V.:** Bolo: 30 mg administrados en un lapso de 15 segundos, seguidos de la aplicación de 10 a 30 mg cada 6 horas, durante un máximo de 5 días, sin rebasar los dosis máximas de 120 mg al día. **Infiltración:** Iniciar con un bolo de 30 mg i.v. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente seguir con una infiltración continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con las soluciones parenterales convencionales). El tratamiento parenteral no deberá exceder de 5 días, sin sobrepasar la dosis parenteral máxima de 120 mg al día. Sublingual se administra colocando la tableta debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir la tableta completa. En adultos y mayores de 16 años con más de 50 kg: 1 tableta (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas sin exceder de 4 tabletas (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 3 días como máximo. **Adultos > 65 años o con peso corporal menor de 50 kg o con insuficiencia renal:** 1/2 tableta (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 tabletas (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 3 días máximo. **Gel:** Aplique 3-4 veces al día sobre el área afectada, frotando suavemente hasta que **SUPRADOL®** Gel se absorba completamente. **SUPRADOL®** Gel puede utilizarse concomitantemente con otras presentaciones de **SUPRADOL®**. **Niños:** Las dosis recomendadas y las indicaciones para el uso de **SUPRADOL®** Gel en niños aún no han sido establecidas. **Dosificación por razón necesaria:** **SUPRADOL®** puede administrarse en un esquema de acuerdo a la necesidad del paciente dependiendo de la severidad y tipo del dolor, para esto, se requiere una dosis inicial de 30 a 60 mg y posteriormente se ajustará la dosis y/o el horario; sin sobrepasar la dosis máxima diaria (150 mg por el 1er día y 120 mg los días subsiguientes). Si posterior a la dosis inicial recomendada anteriormente se presenta el dolor antes de las 6 horas podrá incrementarse el 50% de la dosis previamente administrada, si por el contrario, el paciente aún refiere analgesia a las 6 horas podrá disminuirse en un 50% la dosis anteriormente administrada. **Esquema de transición de la vía parenteral a la vía oral:** **Adultos:** El día del cambio a la vía oral la dosis no debe exceder 120 mg/día, incluyendo la dosis máxima oral de ese mismo día (40 mg); las dosis orales de los días posteriores no deberán exceder la dosis máxima diaria (40 mg). **Niños:** para niños mayores de 3 años, se recomienda una dosis I.M. o i.v. de 0.75 mg/kg cada 6 horas hasta una dosis máxima diaria de 60 mg. Debe regularse la dosis de acuerdo a la respuesta. La administración parenteral no debe exceder de dos días. **Infiltración intravenosa en niños:** 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACIÓN INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJOS:** (Antídotos): Dosis diarias de 360 mg administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administradas por vía oral o voluntariamente sanas, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobredosis intencional. La diálisis peritoneal o hemodialisis no depuran significativamente al ketorolaco. **PRESENTACIONES:** Caja con 10 tabletas de 10 mg. Caja con 3 ampollas de 30 mg/1 mL. Caja con 3 ampollas de 60 mg/2 mL. Caja con 1 y 3 jeringas prellenadas de 30 mg/1 mL (i.v.P.A.). Caja con 4 tabletas sublinguales de 30 mg de ketorolaco trometamina en envase de burbujas. Caja con tubo de 30g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. **Literatura exclusiva para médicos.** No se administre en el embarazo, durante el parto y la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe administrarse en niños menores de 12 años. **Tabletas, tabletas sublinguales e inyectable no se administran a menores de 16 años.** **LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.** Etica Farmacéutica desde 1938. A. López Mateos Núm. 68 Cuajimalpa 05000 México, D.F. Reg. 026192, 036192, 0962000 y 250199 SSA, IV No. de Entrodo: 03301010105. No de entrodo SSA: 14330020225615



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

...Cambia la expresión
de su paciente



La supervisión, evaluación y calificación en la educación médica

RESUMEN

En el proceso educativo en las residencias médicas y en el internado deben respetarse las diferentes actividades de los profesores y de los alumnos. Cuando la supervisión, la evaluación y la calificación se generan cumpliendo profesionalmente con el proceso, permiten que los cursos se actualicen y se detecten problemas más tempranamente, evitando consecuencias mayores; al proporcionar una calificación, los alumnos conocen su realidad educativa y la sociedad se entera del cumplimiento de cada médico. Es una manera práctica de dar a conocer los perfiles de cada profesional a su egreso.

Palabras clave: educación médica, supervisión, evaluación, calificación.

Federico L Rodríguez-Weber¹
Enrique J Díaz-Greene²

¹ Médico internista, profesor titular del curso de Propedéutica clínica, profesor adjunto en la residencia de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Jefe de la División de Educación Médica del Hospital Ángeles Pedregal, miembro de la Academia Mexicana de Bioética, miembro de la Academia Nacional de Educación Médica.

² Médico internista, profesor adjunto del curso de Propedéutica clínica, profesor titular en la residencia de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Supervision, evaluation and qualification in medical education

ABSTRACT

In educative process in the medical residences and the boarding school the different activities of professors and students should be respected. When supervision, evaluation and qualification are generated fulfilling the process professionally allows that the courses are being updated and detecting problems earlier avoiding greater consequences and allow that when providing a qualification the students know their educative reality and the whole society knows the fulfillments of each physician and thus they allow to be found out the profiles of each professional to his debit.

Key words: medical education, supervision, evaluation, qualification.

Recibido: 7 de septiembre 2015

Aceptado: 20 de octubre 2015

Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. La supervisión, evaluación y calificación en la educación médica. Med Int Méx 2015;31:749-752.

ANTECEDENTES

Al encontrarnos con un médico recién egresado, lo esperado es un individuo que tenga suficientes conocimientos en la ciencias médicas; que tenga valores que le permitan ejercer su profesión de acuerdo con los perfiles sociales humanísticos de la sociedad en la que se va a desempeñar y que tenga las habilidades suficientes para realizar las actividades manuales de su profesión para que con esas competencias pueda enfrentar el reto de prevenir, diagnosticar, tratar, rehabilitar en una amplia variedad de enfermedades frecuentes en su comunidad. Este mismo individuo puede tener la iniciativa para realizar algún estudio de posgrado (especialidad médica, maestría o alguno otro); en el caso de las especialidades, más allá de que tiene que superar los requisitos administrativos al pasar un examen nacional, tendrá que elegir la especialidad y enfrentar los diversos exámenes de selección de las diferentes instituciones; por ello, al hacer su residencia, debe encontrar una institución hospitalaria que cuente no sólo con el reconocimiento universitario del curso, sino con un programa formal para la capacitación de residentes en esa materia y, aunado a ello, con los recursos materiales y humanos necesarios para el aprendizaje, así como con la tecnología necesaria para la atención de pacientes en la rama de la medicina en la que quiere hacer su residencia; asimismo, durante el periodo de formación especializada, deberá tener a su lado los maestros que estén comprometidos con ella, pues deben ser testigos de su progreso en el desarrollo de los objetivos del curso. Para cumplir con esta función, el docente deberá realizar una supervisión, evaluación y, finalmente, otorgará una calificación.

En cualquier área profesional, uno de los procesos más difíciles de realizar correctamente entre las actividades de la educación es la evaluación, pues en muchos casos los profesores se concretan en proporcionar una calificación, que puede generarse sin ningún fundamento ni relación con

el proceso de aprendizaje o como producto de algún examen, sin considerar ni reconocer los sesgos que puedan ocurrir en su aplicación o realización.

Sin embargo, si el compromiso del docente es realizar una evaluación objetiva, es decir, de una medición sistemática del proceso enseñanza-aprendizaje, debe verificar si los objetivos se alcanzaron, al obtener la información mediante algunos instrumentos válidos y confiables que permitan al docente el análisis de datos cualitativos y cuantitativos que faciliten emitir un juicio de valor en relación con el perfil del egreso del especialista o, bien, el nivel de desarrollo en el que esté el estudiante, permitiendo apreciar el progreso de cada uno de los alumnos en el tiempo. La evaluación podrá otorgar al final del camino una calificación que represente de manera objetiva cómo se cumplió este proceso: “cuando se realiza una evaluación adecuada podrá generar una calificación adecuada”. Asimismo, una evaluación adecuada puede constar de diferentes calificaciones. En este proceso, la supervisión es un elemento de suma importancia para la evaluación y no deberá ser sólo de las tareas que sean efectuadas por los residentes ante el maestro, sino que se deberá tomar en cuenta el contexto en el que se realizan esas tareas: reconocer el estrés que generan algunas situaciones, el difícil modo de ser de algunos pacientes, la complejidad de cada caso, las jornadas prolongadas de trabajo, los recursos existentes, etc.¹

La evaluación, supervisión y calificación conllevan una interacción constante, y, de ser bien realizadas, darán por resultado la garantía del cumplimiento del perfil profesional y, de esta manera, la sociedad sabrá a ciencia cierta lo que puede esperar de cada egresado.

Supervisar es la función del docente (profesor, médico, residente, interno) que observa las actividades de alguien de menor jerarquía cuando



éstas se realizan; corrobora, además, el desarrollo y progresos de los programas académicos y permite ajustes en casos de desvíos de los mismos. La supervisión implica la proximidad al educando para protegerlo de sentimientos de desorientación, desilusión y agotamiento laboral; facilita, también, resaltar los valores puestos en juego, devuelve el sentido a las relaciones sociales, le provee de oportunidades para desarrollar habilidades y tener modelos a seguir; le permite, asimismo, apreciar las buenas prácticas en salud, la calidad de las instrucciones dadas y favorece el desarrollo de inteligencia emocional. De tal manera que podemos entender la supervisión como una visión superior, más amplia, profunda, oportuna y efectiva de los planes, programas y resultados del proceso que cada estudiante tiene. De tal forma que los educandos deben percibir el proceso de supervisión como algo positivo y formativo, y no como un medio de represión y control.

El supervisor debe tener la cualidad de considerar el trabajo como algo dinámico, que puede ser modificado de acuerdo con los recursos y las circunstancias, sin dejar de lado su participación activa, planeada y organizada en diferentes formas, que faciliten la superación de las barreras en la operación cotidiana.¹ La supervisión puede ser realizada por el docente a un residente o interno en particular o a un grupo en la práctica, pero también puede ser efectuada por los propios residentes en cualquier momento de la vida hospitalaria: en la consulta externa, en el paso de visita, en los servicios de urgencias o en cualquier escenario clínico.

La discusión posintervención, que es de carácter educativo y formativo, permite señalamientos de oportunidades de aprendizaje teóricos y prácticos e incluye, en ocasiones, aportaciones bibliográficas.

Señalar en qué medida se lograron los objetivos de un curso o del proceso de enseñanza de una

residencia o el internado requiere contar con instrumentos de información generados por medio de la supervisión y de otros validados y confiables para utilizarse de manera objetiva para tener elementos cualitativos y cuantitativos que permitan realizar juicios de valor que, a su vez, permitan la toma de decisiones, sobre todo, el sistema de enseñanza-aprendizaje para un individuo, para un grupo o para un curso.²

Para realizar evaluaciones existen algunos principios que es importante no olvidar: *a)* especificar claramente lo que se evaluará. *b)* Aplicar un procedimiento de evaluación claro y adecuado para lo que se evaluará. *c)* Utilizar una variedad de procedimientos durante el periodo de evaluación (residencia o el internado). *d)* Identificar las limitaciones de la evaluación. *e)* No olvidar que la evaluación es un medio y no un fin.

La evaluación requiere criterios bien definidos para juzgar el desempeño de un interno o residente, por lo que debemos considerarlo un proceso educativo desarrollado por el que se adiestra y el que está en capacitación con la finalidad de evidenciar los avances y las necesidades educativas. En resumen, las evaluaciones deben tener criterios y resultados claros, con el antecedente de una programación oportuna, con evidencia precisa y con la información suficiente y en tiempo para el estudiante y la obligada participación del mismo con una retroalimentación formal siempre constructiva.

Para finalizar, la calificación en la educación médica durante el internado o en las especialidades puede ser el resultado final de tasar un puntaje para estandarizar puntos de corte de todo un proceso complejo en el que la supervisión y la evaluación aportan información para ofrecer a la sociedad un parámetro de fácil comprensión e interpretación (calificación), reconociendo que los individuos son apropiados para ejercer o no profesionalmente la medicina en cualquiera de

los temas desarrollados en su formación. Lamentablemente, en muchos casos, para docentes y para alumnos lo más importante resulta la calificación, cuando está sujeta a muchas desviaciones y puede no ser el producto de todo el proceso comentado, a pesar de que, cuando se genera adecuadamente, es muy útil.

Por ello, la sugerencia es que se esmeren ambas partes: profesores y alumnos en realizar una supervisión profesional que dé como resultado facilitar una evaluación integral que finalmente se traduzca en la evidencia de cómo se dio el proceso de enseñanza-aprendizaje en un periodo dado, en el conocimiento de cómo desarrolló la aplicación de valores y recursos físicos (adiestramiento de habilidades y valores), permitiendo tener evidencias que, al ponerse en la práctica profesional, sean aplicadas de manera correcta

como se marca en los objetivos y perfiles iniciales de los cursos, sin olvidar el contexto social, político, ético y humano en donde se practicará la profesión.

Consideramos que es importante que a los docentes les queden bien claros los conceptos en esta materia pero, sobre todo, que haya claridad en la aplicación de los mismos mediante las diferentes técnicas y recursos, sin olvidar que son actividades compartidas en las que los alumnos también tienen participación.

REFERENCIAS

1. Bellini LM, Baime M, Shea JA. Variation of mood and empathy during internship. *JAMA* 2002;287:3143-3146.
2. Linn RL, Gronlund NE. Measurement and assessment in teaching. Prentice-Hall, 8th ed. 2000.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



La presencia intergeneracional en el ejercicio de la Medicina

The intergenerational presence in the Medicine practice

Manuel Ramiro H

Editor

En un número muy reciente de *Medicina Interna de México* apareció el trabajo *La convivencia generacional en el trabajo médico*, escrito por Tom Ubbelohde-Henningsen.¹ En él se comentan diversas características y problemas del ejercicio actual de la Medicina, no hay duda que Ubbelohde acierta en las características de las generaciones que conviven en el ejercicio de la Medicina actualmente. El dominio de la tecnología de la información es una primera diferencia, que a primera vista parece la más notable, pero quizá no sea la fundamental; si bien las generaciones más recientes tienen un dominio pleno de las máquinas informáticas, pueden no tenerlo plenamente de sus contenidos y su análisis y existen muchos médicos de 60 o más años que, haciendo un análisis más detenido de los contenidos, tienen un dominio aceptable de internet y las máquinas de acceso. Probablemente una discrepancia más considerable consiste en que existe una diferencia ostensible entre la necesidad, la confianza y la dependencia de la informática, en un extremo pareciera a los más jóvenes que basta con saber lo más reciente para atender adecuadamente a un enfermo, mientras en el otro extremo algunos de los mayores pueden ejercer sin conocer los adelantos recientes. Ninguno de estos extremos conduce a los mejores resultados en la atención de los enfermos. Pudiera parecer que las generaciones más jóvenes no requieren conocer plenamente a un enfermo sus características patológicas y sociales y con ello encontrar las mejores posibilidades diagnósticas y terapéuticas. En el otro extremo pudiera parecer que la experiencia basta para ello y no es necesaria la actualización plena y permanente. Probablemente estas conductas opuestas ocasionan el choque generacional, pero ninguna de las dos es la correcta, la suma de las virtudes es lo adecuado; el conocimiento del enfermo y sus características, un diálogo continuo que permita conocer sus intereses y sus necesidades, además

Correspondencia

Dr. Manuel Ramiro
manuel.ramiroh@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramiro H M. La presencia intergeneracional en el ejercicio de la Medicina. *Med Int Méx* 2015;31:753-754.

de estar al tanto de las mejores posibilidades, es lo que permite mejores resultados para cada paciente. Lo que no parece adecuado es aceptar que las generaciones tienen características diferentes y seguir con ellas sin intentar moldearlas, las generaciones mayores tienden a desaparecer y desaparecerán, pero si dejamos a las más jóvenes sin intentar moldearlas, la medicina se dirigirá a una actividad despersonalizada, fría, sin consideraciones humanísticas que no servirá adecuadamente a su compromiso fundamental que es el cuidado de los enfermos.

Para fundamentar estas consideraciones basta con referirme a dos libros, uno de Atul Gawande, recientemente comentado en un editorial,² que destaca cómo el conocimiento del paciente es fundamental para servirle de la mejor manera y en ocasiones las terapéuticas más modernas pueden ser inaplicables o innecesariamente apli-

cadas. El otro es de Lifshitz,³ donde analiza con acierto las problemáticas de la clínica moderna o del médico clínico en la actualidad y plantea soluciones para obtener mejores resultados.

La feminización de la medicina es un fenómeno social, que debido a los cambios de nuestro entorno ha permitido que las mujeres accedan a la educación superior más ampliamente, quizá en la Medicina el cambio ha sido más notable, pero todas las profesiones tienen una mayor participación de la mujer, lo que seguramente las enriquecerá.

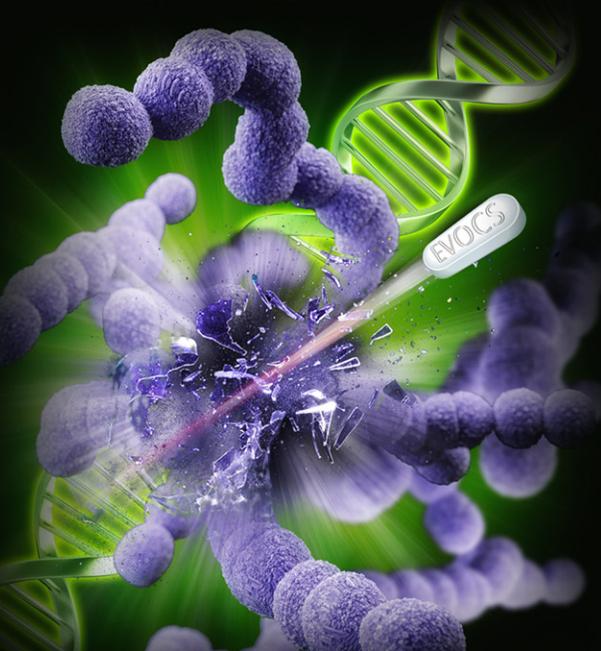
REFERENCIAS

1. Ubbelohde-Henningsen T. La convivencia generacional en el trabajo médico. *Med Int Méx* 2015;31:612-616.
2. Gawande A. *Ser mortal. La medicina y lo que importa al final*. Barcelona: Galaxia Gutenberg, 2015.
3. Lifshitz A. *La nueva clínica*. México: Intersistemas, 2014.

EVOCs III © Levofloxacino Tabletas FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Levofloxacino hemihidrato equivalente a 500 y 750 mg de levofloxacino. Excipiente, c.s.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles al levofloxacino: Sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia/bacteriemia relacionada a las indicaciones anteriores, infecciones intraabdominales, infecciones no complicadas de las vías urinarias, prostatitis. **CONTRADICACIONES:** Hipersensibilidad a levofloxacino, otros quinolonas o algún componente de este producto. Pacientes con epilepsia, con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con administración de fluoroquinolonas, en niños o adolescentes en fase de crecimiento. El uso de levofloxacino está contraindicado en el embarazo, la lactancia, en niños y adolescentes debido a que con base en los estudios realizados en animales no puede excluirse por completo el riesgo de daño al cartilago de crecimiento en el organismo en desarrollo. **PRECAUCIONES GENERALES:** Como con otros quinolonas deberá ser usado con extrema precaución en pacientes predisuestos a crisis convulsivas como pacientes con lesiones preexistentes del SNC tratamiento concomitante con fenbutafén y antiinflamatorios no esteroides similares o con fármacos que bajan el umbral de las crisis convulsivas como la teofilina. Diarrea sobre todo si es severa persistente y/o sanguinolenta durante o después del tratamiento con levofloxacino puede ser sintomática de colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile*. Si hay sospecha de colitis pseudomembranosa debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica específica sin pérdida de tiempo (por ejemplo vancomicina oral metronidazol o teicoplanina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo. La tendinitis observada rara vez con quinolonas ocasionalmente lleva a la ruptura sobre todo del tendón de Aquiles. Este efecto adverso puede presentarse dentro de las 48 horas posteriores a haber iniciado el tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor tendencia hacia la tendinitis. El riesgo de ruptura de un tendón puede verse incrementado por la administración simultánea de corticosteroides. Si hay sospecha de tendinitis el tratamiento con levofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado para el tendón afectado (por ejemplo inmovilización). En virtud de que levofloxacino se excreta sobre todo por los riñones su dosis deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la tolerabilidad es muy rara con levofloxacino se observaron que los pacientes no se encuentran en forma inmersa en la luz solar intensa o a rayos UV artificiales (lámparas solares solares) con el fin de prevenir fotosensibilización. Como con otros antibióticos el uso de levofloxacino especialmente si es prolongado puede resultar en sobrecrecimiento de microorganismos resistentes. Es indispensable la valoración continua de la condición del paciente. Si se presenta sobrainfección durante el tratamiento deben tomarse las medidas apropiadas. Pacientes con defectos latentes o actuales de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar expuestos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con antibióticos quinolonas por lo que levofloxacino deberá emplearse con precaución. Algunas reacciones adversas como vértigo somnolencia o trastornos visuales pueden afectar la capacidad de concentración y de reacción del paciente por lo que pueden representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia como al conducir algún vehículo u operar maquinaria. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** EVOCs III® no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** EVOCs III® es generalmente bien tolerado. En pruebas que involucraron 3865 pacientes, la incidencia de experiencias adversas relacionadas a levofloxacino fue de 6.2%, de la cual fue 2.3% menor que la experimentada con los agentes de comparación acumulados. Los eventos adversos más comunes (1%) considerados por los investigadores como probables o definitivamente relacionados al fármaco fueron: diarrea, náusea. Otros eventos adversos relacionados al fármaco observados en 0.3 a < 1% de la población en estudio fueron: flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio, mareo y vaginitis. Eventos adversos reportados adicionalmente por la experiencia mundial post-comercialización con levofloxacino incluyen: neumonitis alérgica, choque anafiláctico, reacción anafiláctica, distonía, EEG anormal, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, falla orgánica multisistémica, palpitaciones, parestesia, prolongación del tiempo de protrombina, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura de tendón, vasodilatación. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Medicamentos que contienen cationes divalentes como sales de hierro o antiácidos a base de magnesio o aluminio no deben ingerirse dos horas antes o después de la administración de EVOCs III® Tabletas. No se observó interacción con carbonato de calcio. La biodisponibilidad de EVOCs III® Tabletas se reduce significativamente cuando se administra junto con sucralfato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos es mejor administrar el sucralfato dos horas después de la administración de EVOCs III® Tabletas. Puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que teofilina antiinflamatorios no esteroides u otros agentes que disminuyen el umbral de las crisis. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente 13% más altas en presencia de fenbutafén que cuando se administra solo. Debe temerse cuidado cuando se coordina el levofloxacino con fármacos que afectan la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación del levofloxacino. La depuración renal de levofloxacino se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%) ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. Sin embargo a las dosis empleadas durante el estudio no se pudo probar que los diferentes estadísticamente significativos en la cinética tengan relevancia clínica. La vida media de ciclosporina aumentó 58% cuando se administró en forma concomitante con levofloxacino. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante no se requiere ajuste de la dosis de ciclosporina. Se ha reportado sangrado y/o aumentos en las pruebas de coagulación (TP/TIN) la cual puede ser grave en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina). Por lo tanto, deben monitorearse las pruebas de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. No hay una interacción clínicamente relevante con alimentos por lo que no hace falta tomar en cuenta este factor en la administración de EVOCs III® Tabletas. La farmacocinética del levofloxacino no fue afectada en forma clínicamente importante cuando se administró junto con carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina o warfarina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Levofloxacino en estudios en animales no mostró efectos sobre la fertilidad ni en la reproducción. No es teratogénico sin embargo se observó retraso en la maduración de las fetos como resultado de la toxicidad materna. Como con otros fluoroquinolonas levofloxacino produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales sobre todo en animales jóvenes. Levofloxacino no induce mutación genética en células bacterianas y de mamíferos, sin embargo in vitro se observaron aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hámster chino en ausencia de activación metabólica. En pruebas in vivo no mostró potencial genotóxico. Estudios en ratones después de la administración oral e intravenosa mostraron que levofloxacino es fotolítico sólo a dosis muy elevadas. En un ensayo de fotomutagenicidad levofloxacino no mostró potencial genotóxico y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis. Levofloxacino no es carcinogénico. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Via oral: La dosis usual de EVOCs III® Tabletas en pacientes con función renal normal, es 500 mg cada 24 horas. Véase esquema de dosificación. EVOCs III® Tabletas puede ser tomado sin alimentos. Los antiácidos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes divalentes o trivalentes como hierro o multivitaminas conteniendo zinc deben ser tomados dentro de dos horas antes o después de la administración de levofloxacino. **ESQUEMA DE DOSIFICACION:** Pacientes con función renal normal. **ESQUEMA DE DOSIFICACION PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL:** Exacerbación de bronquitis crónica (500 mg c/24 horas durante 5-7 días); Neumonía adquirida en la comunidad (500 mg c/24 horas durante 7-14 días); Sinusitis (500 mg c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones de la piel y tejidos blandos (500 mg c/24 horas durante 7-10 días); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (750 mg c/24 horas durante 7-14 días); Prostatitis crónica bacteriana (500 mg c/24 horas durante 28 días); Pielonefritis aguda e ITU complicada (250 mg c/24 horas durante 10 días); ITU no complicada (250 mg c/24 horas durante 3 días); Osteomielitis (500 mg c/24 horas durante 6-12 semanas); Septicemia/Bacteriemia (500mg c/12 o c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones intraabdominales (500 mg c/24 horas durante 7-14 días). En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL:** (Véase el esquema de dosificación). **DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria. ITU = Infecciones del tracto urinario; Infecciones respiratorias agudas / Infecciones de la Piel y Tejidos Blandos / Osteomielitis / Prostatitis crónica bacteriana: (con Dep. Cr. de 50 a 80 ml/min: no requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/24 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas); (D P C A: dosis inicial de 500 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas; Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 750 mg c/48 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); (Hemodilísis: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); (D P C A: dosis inicial de 750 mg, dosis subsecuente de 500 mg c/48 horas); Pielonefritis aguda / ITU: (Dep. Cr. > 20 ml/min: No requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 250 mg, dosis subsecuente de 250 mg c/48 horas); ITU no complicada: (No requiere ajuste de dosis). En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. Pacientes con insuficiencia renal Dep. Cr. = Depuración de creatinina DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria ITU = Infecciones del tracto urinario **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de una sobredosis aguda y si la ingestión es reciente, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y se debe mantener una adecuada hidratación. Levofloxacino no es eficientemente removido por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES:** Caja con 7, 14 y 24 tabletas de 500 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC/Al) Caja con 3, 5 y 7 tabletas de 750 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC/Al) **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente o no más de 30° C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se deja al alcance de los niños. No se administra a menores de 18 años ni a mujeres en periodo de lactancia. Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. A. López Mateos 68 Cuajimalpa de Morelos C.P. 05000 México, D.F. ® Marca registrada Reg. No. 318M2008 SSA IV Clave IPP: JEAR-083300CT050529/R 2008 **BIBLIOGRAFIA:** 1.-Madroneiro Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela. Junio 2004. 2.-Monteverde A., Felman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.1: 28-31. 2008.3-Castells, A. Vallano, D. Company, D. Rigau y J.M. Arnaou. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia; Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4.-Giglio M., M. Saledo, Porte T., Lorena, Hervé E., Beatrice et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. Infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 0833002034513**

En Infecciones respiratorias

EVOCs III® levofloxacino



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el DNA



- ▶ Una toma al día. ¹
- ▶ Alto índice de cumplimiento de tratamiento. ^{1,2,3,4}



Acción en beneficio del ambiente



Estimado suscriptor:

Nieto Editores es una empresa socialmente responsable comprometida con el **cuidado del ambiente**. Por esto le invitamos a continuar recibiendo esta revista, pero en formato electrónico (PDF).*

Al formar parte de esta iniciativa usted no solamente contribuye a proteger el ambiente, sino que recibe otros importantes beneficios:

- **Recepción anticipada de su ejemplar**
- **Facilidad de almacenamiento**
- **Sin ningún costo extra**

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

Solicite su cambio al correo electrónico:
pdf@nietoeditores.com.mx

Gracias por ayudarnos a servirle y a conservar nuestro ambiente.

* El programa que permite la lectura de revistas electrónicas en formato PDF, Acrobat Reader® (Adobe), puede descargarse de manera gratuita en: <http://get.adobe.com/es/reader/>





Angiosarcoma hepático asociado con hemoperitoneo. Una entidad clínica poco frecuente

RESUMEN

El angiosarcoma hepático es una enfermedad poco frecuente que representa sólo 2% de los tumores malignos primarios del hígado. No hay síntomas y signos específicos estrechamente asociados con esta enfermedad y, por lo general, se manifiesta como una masa abdominal. El pronóstico de angiosarcoma hepático es muy escaso. Se comunica un caso de angiosarcoma primario de hígado con choque hemorrágico y hemoperitoneo por rotura del tumor.

Palabras clave: angiosarcoma de hígado, hemoperitoneo, choque hemorrágico.

Raúl Carrillo-Esper¹
Amado de Jesús Athie-Athie²
Fredy Chable-Montero³
Carlos Alberto Peña-Pérez⁴
Óscar Rojo-del Moral⁵
Julio Alberto Cruz-Santana⁵
Juan Pablo Romero-González⁵
Gabriela Gómez-Ahumada⁶

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de Unidad de Terapia Intensiva.

² Departamento de Cirugía.

³ Departamento de Anatomía Patológica.

⁴ Unidad de Terapia Intensiva.

⁵ Residente de Terapia Intensiva.

⁶ Residente de Medicina Interna.
Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Liver angiosarcoma associated to hemoperitoneum. A little frequent clinical entity

ABSTRACT

Liver angiosarcoma is a rare disease, accounting for only 2% of primary liver malignancy. No specific symptoms and signs are closely associated with this disease and usually presents as an abdominal mass. The prognosis of liver angiosarcoma is very poor. We report a case with primary liver angiosarcoma presenting with hemorrhagic shock and hemoperitoneum due to tumor rupture.

Key words: liver angiosarcoma, hemoperitoneum, hemorrhagic shock.

Recibido: 21 de mayo 2015

Aceptado: 31 de agosto 2015

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva, Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Athie-Athie AJ, Chable-Montero F, Peña-Pérez CA y col. Angiosarcoma hepático asociado con hemoperitoneo. Una entidad clínica poco frecuente. Med Int Méx 2015;31:755-760.

ANTECEDENTES

El angiosarcoma hepático es una neoplasia de origen mesenquimatoso, de baja frecuencia; representa aproximadamente de 0.1 a 2% de los tumores hepáticos. El inicio del cuadro clínico es insidioso con manifestaciones generales e inespecíficas y el diagnóstico se sospecha al palpar una masa y mediante estudios de imagen, en especial tomografía axial computada contrastada. El hemoperitoneo y el choque hemorrágico son una manifestación poco frecuente de esta entidad; por este motivo se comunica este caso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, con antecedentes de tabaquismo positivo (IT 33 cajetillas-año); prescripción de anticonceptivo hormonal oral durante 10 años y posteriormente en tratamiento de reemplazo hormonal durante 11 años. Inició su padecimiento actual con desorientación y somnolencia, dolor abdominal generalizado y vómito de contenido biliar. Ingresó al servicio de Urgencias con escala de Glasgow de 10 puntos, presión arterial de 60/45 mmHg, FC 127 lpm, FR 26 rpm, SpO₂ 88%, temperatura de 36°C. De los exámenes de laboratorio, destacó Hb 7.9 g/dL, Hto 24.6%, leucocitos 18,700 células, plaquetas 130,000, glucosa 212 mg/dL, creatinina sérica 1.43 mg/dL, BUN 12.8 mg/dL, potasio 2.46 mmol/L, sodio 142.7 mmol/L, cloro 110.6 mmol/L, albúmina 2.29 g/dL y DHL 307 U/L.

En la tomografía computada de abdomen se observaron tres lesiones hipodensas en el parénquima hepático, de 9x8 cm, 8x8 cm y 2.4x2.4 cm, respectivamente, con reforzamiento heterogéneo a la administración del medio de contraste endovenoso y abundante líquido libre en la cavidad abdominal (Figura 1).

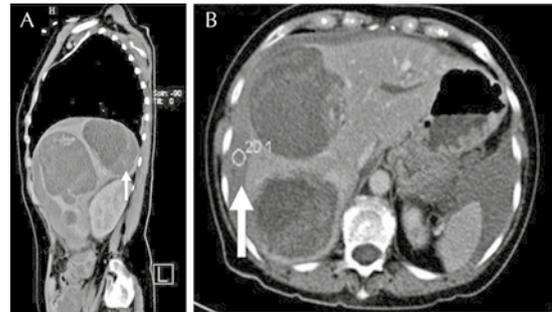


Figura 1. A. Tomografía sagital trifásica en fase venosa, en la que se observan imágenes hipodensas de aspecto quístico con signos de hemorragia (flecha). B. Tomografía axial computada en fase venosa, en la que se observa hemoperitoneo (flecha).

Con el diagnóstico de choque hemorrágico secundario a hemoperitoneo se practicó laparotomía exploradora, en la que se encontraron hemoperitoneo y hepatomegalia, así como tres masas tumorales quísticas, de las que se tomaron biopsias y de las que provenía la hemorragia. Se practicó evacuación del hemoperitoneo, resección parcial del tumor y control de la hemorragia. Durante el transoperatorio se logró la estabilidad hemodinámica posterior al control de la hemorragia y de la transfusión de hemoderivados.

El reporte anatomopatológico fue angiosarcoma fusocelular y epitelioido quístico de alto grado roto, con inmunotinción positiva para CD31 y CD34, citoqueratina AE1/AE3 negativa (Figuras 2 a 4). Una vez estable, a la paciente se le practicó quimioembolización de las lesiones tumorales. La evolución fue satisfactoria y la paciente fue dada de alta para continuar su seguimiento en el servicio de Oncología.

DISCUSIÓN

Los angiosarcomas hepáticos son tumores malignos poco frecuentes, derivados de células

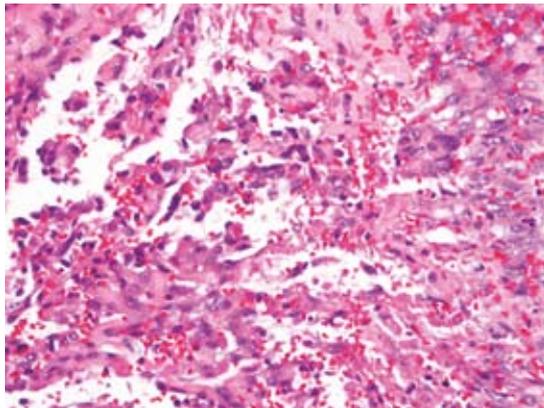


Figura 2. Angiosarcoma hepático. Neoplasia mesenquimatoso maligna constituida por células fusiformes y pleomórficas que forman canales vasculares anastomosantes. Las luces de los canales vasculares muestran abundantes eritrocitos (H&E, 250x).

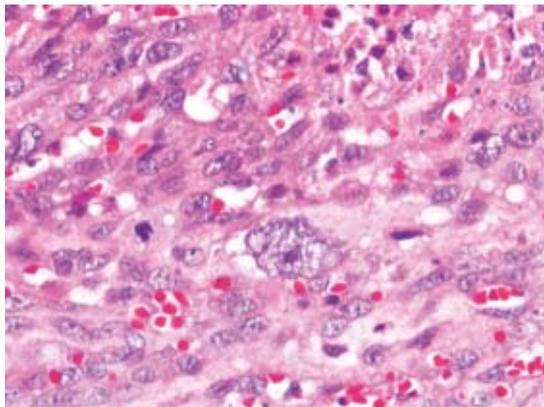


Figura 3. Angiosarcoma hepático; se observan figuras mitóticas y anaplasia focal (H&E, 400x).

endoteliales. Representa de 0.2 a 2% de los tumores hepáticos, aparecen entre la sexta y séptima décadas de la vida, con mayor predisposición en el sexo masculino, con una relación 4:1.^{1,2}

Su incidencia anual es de 0.14-0.25 casos por millón. Se desconoce cuál es el factor principal predisponente; sin embargo, se relaciona con ex-

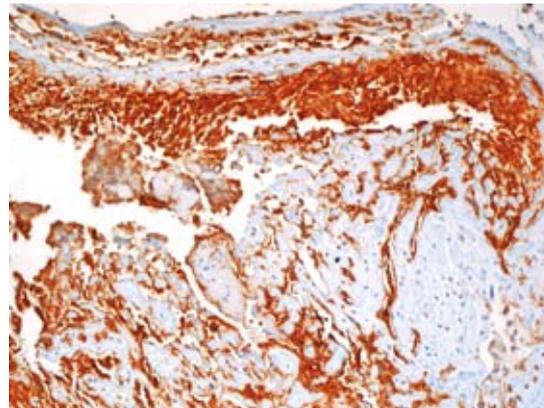


Figura 4. Angiosarcoma hepático. El tumor fue positivo para CD34 y CD31, lo que confirma su naturaleza vascular (inmunotinción para CD34, 100x).

posición a distintos productos, como: cloruro de vinilo, dióxido de torio (medio de contraste que se utilizaba en el decenio de 1950), arsénico, esteroides, tratamiento de reemplazo hormonal y consumo de anticonceptivos. También se relaciona con enfermedades como hemocromatosis, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, virus de hepatitis C y con mutación del gen KRAS2, proteína p53 e inactivación del gen p16.¹⁻³

Las manifestaciones clínicas son poco específicas, aunque destaca el ataque al estado general, baja de peso, dolor abdominal en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, masa hepática palpable y ascitis. Los estudios de laboratorio resultan inespecíficos porque pueden aparecer o no alteración de las pruebas de función hepática, anemia y trombocitopenia.^{4,5} En un estudio retrospectivo de seis casos de angiosarcoma hepático, se reportó leucocitosis con un recuento mayor de 20,000 células (dos pacientes), elevación de la alfa feto proteína (AFP) en dos pacientes, antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 negativos en los seis casos y sólo dos tuvieron panel viral para hepatitis B y C positivo.^{6,7} En el Cuadro 1 se comunican las principales series en las que se describe la enfermedad.

Cuadro 1. Reportes de angiosarcoma hepático

Autor	Número de pacientes	Manifestación	Marcadores	Desenlace
Valenzuela ⁶	2	Malestar general, ictericia, alteración del estado neurológico, sangrado anormal	Alteraciones PFH, trombocitopenia, CD 31 y CD 34 +	Defunción
Locker ⁴	4	Dolor abdominal, malestar general	Alteración PFH Trombocitopenia	Defunción
Huang ²⁷	9	Hemoperitoneo (22%), ruptura hepática (44%), dolor abdominal (33%)	Perfil hepatitis negativo CD 31, CD 34. Factor VIII +	Defunción
Lee ⁴	20	Dolor abdominal (55%), astenia (15%), ictericia (10%), ascitis (45%), hepatomegalia (30%)	Alteraciones PFH, trombocitopenia	85% murió por insuficiencia hepática 15% tuvo hemoperitoneo severo
Wang ²⁴	24 (58% hombres, 42% mujeres)	Dolor abdominal (67%), lumbalgia (12.5%), palpitaciones (4%), tos (4%), asintomáticos (12.5%)	ERG + (100%). CD 31 + (79%). CD 34 (87%). Factor VIII (41%)	Defunción

Los estudios de imagen resultan decisivos ante la sospecha de este tipo de tumores; destacan la ultrasonografía hepática, la tomografía computada de abdomen y la imagen por resonancia magnética.⁸ El ultrasonido muestra diferentes ecotexturas debido a la necrosis y hemorragia existentes, motivo por el que dificulta el análisis adecuado. En la tomografía computada de abdomen se pueden observar múltiples lesiones o una masa solitaria, normalmente con un patrón hipodenso en la zona de la lesión comparado con el parénquima hepático; en ocasiones se pueden observar lesiones hiperdensas dentro de la lesión primaria, lo que significa hemorragia.

Como parte del estudio de estas imágenes se realizó tomografía axial computada trifásica: en la fase arterial, venosa y de lavado se observó cómo aumentó la hiperdensidad y formó un anillo alrededor de la lesión primaria, que se volvió homogéneo al centro de la lesión, lo que hace la diferencia entre el hepatocarcinoma y el hemangioma.^{8,9} En la imagen por resonancia magnética se pueden observar imágenes en T1 con áreas de hiperintensidad, mientras que en T2 se pueden observar de manera heterogénea, con imágenes de calcificación, hemorragia o fibrosis septal. Los diagnósticos diferenciales por imagen

deben comprender: absceso hepático piógeno o amebiano, adenoma hepático, hemangioma, hepatocarcinoma, linfoma y metástasis; sin embargo, existen otras entidades poco frecuentes en las que también debe sospecharse este tipo de tumores: angiomiolipoma, cistoadenoma y cistoadenocarcinoma biliar y hemangioendotelio epitelioide.⁸⁻¹⁰

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico; sin embargo, la biopsia es controvertida por el alto riesgo de hemorragia al ser un tumor de origen vascular. En términos macroscópicos, el tumor está formado por áreas marrón-grisáceas que alternan con focos de hemorragia con grandes cavitaciones; microscópicamente, las células del tumor crecen a lo largo de canales vasculares preformados: sinusoides, vénulas hepáticas terminales y ramas de la vena porta; el crecimiento sinusoidal se asocia con atrofia progresiva de las células hepáticas con formación de grandes canales vasculares que a la larga generan cavidades de distintos tamaños. Pueden existir zonas de hemorragia, infarto, calcificación y necrosis. Las células del angiosarcoma son epitelioideas, fusiformes y pleomórficas; las figuras mitóticas son frecuentes. En términos inmunohistoquímicos, el angiosarcoma no tiene marcadores tumorales



especiales y los marcadores como α -fetoproteína y CA 19-9 están en el límite de la normalidad o ligeramente elevados, y son positivos para factor VIII, CD31, CD34 y D2-40.¹¹⁻¹⁴

Lo relevante de nuestro caso es, además de lo poco frecuente de este tumor, su manifestación clínica como hemoperitoneo y choque hemorrágico, secundarios a la ruptura tumoral. Esta complicación es secundaria a su característica vascular y a los múltiples canales vasculares que tiene. La ruptura tumoral favorece la diseminación local y sistémica de la neoplasia.^{15,16}

El tratamiento del angiosarcoma hepático es complejo debido a que las alternativas no están bien establecidas, por su baja incidencia y su comportamiento biológico agresivo.^{17,18} Si la lesión es resecable, la hepatectomía parcial es el tratamiento de elección; sin embargo, debido al curso silencioso de las metástasis a distancia y la naturaleza asintomática de la enfermedad, la mayor parte de los tumores son irresecables al momento del diagnóstico.¹⁹⁻²¹ La radioterapia no es el tratamiento de elección; de hecho, se desconoce si el angiosarcoma es radiosensible; por tanto, la quimioterapia paliativa con agentes como 5-fluorouracilo (5-FU), carboplatino, doxorubicina, ifosfamida, paclitaxel y bevacizumab es la opción utilizada con mayor frecuencia.^{21,22} Está publicada cierta respuesta a esquemas de doxorubicina-paclitaxel, con respuesta moderada en la supervivencia. La embolización quimioterapéutica transarterial se utiliza ampliamente en caso de tumores más agresivos; de igual manera, la embolización transarterial del tumor primario es la modalidad de elección cuando existe riesgo de sangrado espontáneo o ruptura tumoral.^{23,24}

El tratamiento de radiación interna selectiva, con infusión arterial intrahepática de 90 microesferas de itrio, también se prescribe en algunos centros con buenos resultados; sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente. El trasplante

hepático se abandonó y está contraindicado debido a la alta tasa de recurrencia y a la escasa supervivencia, que es no mayor a siete meses. La supervivencia sin tratamiento es de seis meses luego del diagnóstico por insuficiencia hepática, hemoperitoneo o coagulación intravascular diseminada.^{25,26}

El pronóstico del angiosarcoma hepático primario es adverso, los tumores no tratados tienen una tasa de supervivencia de no más de seis meses; en cambio, los pacientes que reciben tratamiento tienen un media de supervivencia de 6 a 24 meses. Los tumores resecables tienen mejor pronóstico que los no resecables; cuando existe infiltración de células tumorales en el margen del tumor resecado, la supervivencia es baja, por lo que predomina una alta recurrencia en este grupo.^{26,27}

CONCLUSIONES

Describimos el caso de una paciente con angiosarcoma hepático, cuya manifestación inicial fue hemoperitoneo y choque hemorrágico, que es una manifestación clínica poco frecuente, pero que el médico internista debe tomar en consideración al hacer el diagnóstico diferencial de masas hepáticas que se asocien con hemoperitoneo.

REFERENCIAS

1. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary angiosarcoma. *Dig Dis Sci* 2012;48:381-385.
2. Granados SL, Gómez LM, Chávez NC, Sánchez C. Angiosarcoma hepático idiopático: informe de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:445-448.
3. Locker GY, Doroshov JH, Zwelling LA, Chabner BA. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:48-64.
4. Lee FI, Smith PM, Bennett B, Williams DM. Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut* 1996;39:312-318.
5. Flores OI, Quintana M, Frias YN, González JG, Baena L. Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2012;28:526-530.

6. Egea Valenzuela J, López MJ, Pérez FJ, Garre C, et al. Hepatic angiosarcoma. Presentation of two cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;10:430-437.
7. Duan FX, Li Q. Primary hepatic angiosarcoma: A retrospective analysis of 6 cases. *J Dig Dis* 2012;13:381-385.
8. Abegunde AT, Aisien E, Mba B, Chennuri R, Sekosan M. Fulminant hepatic failure secondary to primary hepatic angiosarcoma. *Case Rep Gastrointest Med* 2015;2015:869746.
9. Pedrassa BC, da Rocha EL, Kierszenbaum ML, Bormann RL, et al. Uncommon hepatic tumors: iconographic essay-Part 1. *Radiol Bras* 2014;47:310-316.
10. Bhati CS, Bhatt AN, Starkey G, Hubscher SG, Bramhall SR. Acute liver failure due to primary angiosarcoma: A case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:104.
11. Bernardos L, García Marín A, Valcárcel CR, Martín Gil J. Angiosarcoma hepático. *Rev Esp Enferm Digs* 2008;100:799-807.
12. Gunawardena SW, Trautwein LM, Finegold MJ, Ogden AK. Hepatic angiosarcoma in a child: successful therapy with surgery and adjuvant chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:139-143.
13. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, Le Cesne A, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol* 2007;18:2030-2036.
14. Tamburro CH, Makk L, Popper H. Early hepatic histologic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology* 1984;4:413-418.
15. Maluf D, Cotterell A, Clark B, Stravitz T, et al. Hepatic angiosarcoma and liver transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc* 2005;37:2195-2199.
16. Traweek ST, Kandalaf PL, Metha P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD 34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991;96:25-31.
17. Chien CY, Hwang CC, Yeh CN, Chen HY, et al. Liver angiosarcoma, a rare liver malignancy, presented with intraabdominal bleeding due to rupture- a case report. *World J Surg Oncol* 2012;10: 23.
18. Huang NC, Wann SR, Chang HT, Lin SL, et al. Arsenic, vinyl chloride, viral hepatitis, and hepatic angiosarcoma: A hospital-based study and review of literature in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2011;11:142.
19. Oe A, Habu D, Kawabe J, Torii K, et al. A case of diffuse hepatic angiosarcoma diagnosed by FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2005;19:519-521.
20. Lee SW, Song CY, Gi YH, Kang SB, et al. Hepatic angiosarcoma manifested as recurrent hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008;14:2935-2938.
21. Budd GT. Management of angiosarcoma. *Curr Oncol Rep* 2002;4:515-519.
22. Matthaei H, Boelke E, Eisenberger CF, Alldinger I, et al. Interdisciplinary treatment of primary hepatic angiosarcoma: emergency tumor embolization followed by elective surgery. *Eur J Med Res* 2007;12:591-594.
23. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, et al. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 2002;222:667-673.
24. Wang ZB, Yuan J, Chen W, Wei LX. Transcription factor ERG is a specific and sensitive diagnostic marker for hepatic angiosarcoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:3672-3679.
25. Mazharuddin S, Poddaturi V, Guileyardo JM, Cooper B. Hepatic angiosarcoma associated with disseminated intravascular coagulation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:54-56.
26. Thapar S, Rastogi A, Ahuja A, Sarin S. Angiosarcoma of the liver: imaging of a rare salient entity. *J Radiol Case Rep* 2014;8:24-32.
27. Huang H, Le XH, Zhou BP, Lu PX. Hepatic angiosarcoma with multiple metastases in a young man. *Quant Imaging Med Surg* 2014;4:291-293.



Hipertensión intracraneal idiopática

RESUMEN

La hipertensión intracraneal idiopática es un síndrome caracterizado por aumento de la presión intracraneal sin ventriculomegalia o tumor intracraneal, con líquido cefalorraquídeo normal, y que produce signos y síntomas de hipertensión intracraneal. Los factores de riesgo relacionados son: obesidad, consumo de anticonceptivos orales, embarazo y apnea obstructiva del sueño. Los criterios diagnósticos son síntomas y signos que reflejen hipertensión intracraneal generalizada o papiledema, presión intracraneal mayor a 250 mm de H₂O, composición de líquido cefalorraquídeo normal y estudio de imagen sin evidencia de dilatación ventricular, tumor, lesión estructural o lesión vascular en imagen por resonancia magnética o tomografía computada contrastada de cráneo. El tratamiento debe basarse en la reducción de la presión intracraneal, con el objetivo de aliviar la cefalea y preservar la visión.

Palabras clave: hipertensión intracraneal idiopática.

Christian Buelna-Cano¹
Javier Moreno-Ulloa²

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital General Tijuana, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California (ISESALUD).

² Médico Internista, Hospital General Ensenada, ISESALUD.

Idiopathic intracranial hypertension

ABSTRACT

Idiopathic intracranial hypertension is a syndrome characterized by increased intracranial pressure without ventriculomegaly or intracranial tumor with normal cerebrospinal fluid, causing signs and symptoms of intracranial hypertension. The risk factors include: obesity, use of oral contraceptives, pregnancy and obstructive sleep apnea. The diagnostic criteria are symptoms and signs that reflect intracranial hypertension or papilledema, intracranial pressure greater than 250 mm of H₂O, composition of normal CSF and imaging study without evidence of ventricular dilatation, tumor, vascular damage or structural injury in MRI or contrasted CT of brain. The therapeutic management should be based on reducing the intracranial pressure, in order to relieve headache and preserve vision.

Key words: idiopathic intracranial hypertension.

Recibido: 28 de junio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Christian Buelna Cano
Hospital General Ensenada
Carretera transpeninsular km 111
22875 Ensenada, BC, México
drbuelna@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Buelna-Cano C, Moreno-Ulloa J. Hipertensión intracraneal idiopática. Med Int Méx 2015;31:761-767.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 38 años de edad, de ocupación secretaria, con antecedente de tabaquismo con índice de 23 paquetes al año, obesidad leve y negó consumir medicamentos o anticonceptivos. Inició cuatro días previos a su valoración inicial con sensación de vértigo en reposo, 24 horas después se agregó cefalea occipital pulsátil bilateral, intensa 10/10, de inicio súbito y acúfeno bilateral, por lo que acudió a recibir atención médica, en donde le realizaron microscopia de campo oscuro que reportó *Leptospira* e inició tratamiento con cefalosporina de tercera generación y antivertiginosos. A pesar del tratamiento continuó con cefalea y vértigo de las mismas características, a lo que se agregó fotofobia y visión borrosa. A su ingreso al hospital la encontramos con cefalea frontal bilateral intensa, pulsátil, así como visión borrosa, náusea y vómito de contenido alimentario; TA 108/72 mmHg, FC 70 lpm, FR 18 rpm, T 37°C, peso 90.7 kg, talla 1.63 cm, IMC 34.1 kg/m², alerta, con funciones cognitivas normales, nervios craneales con adecuada función sin papiledema, fuerza de las extremidades 4/5 generalizada, sensibilidad normal, respuesta plantar bilateral indiferente, sin rigidez de la nuca. Se inició tratamiento con analgésicos no esteroides y opiáceos, se continuó con cefalosporina de tercera generación, con leve disminución de la cefalea. Se solicitó tomografía axial computada de cráneo sin contraste, que se reportó normal, sin dilatación ventricular o borramiento de surcos. La imagen por resonancia magnética de cerebro con gadolinio no mostró lesión intracraneal, trombosis venosa cerebral o infiltración meníngea (Figura 1); 48 horas después de su ingreso la paciente siguió sin alivio en la intensidad de la cefalea y amaurosis progresiva. Se realizó punción lumbar, en donde se encontró presión de apertura de 29 cmH₂O (Figura 2); se le drenaron 30 cc de líquido cefalorraquídeo de características de agua de roca, leucocitos: 3 células x mm³, no se observaron eritrocitos, glucosa 65 mg/dL, pro-



Figura 1. A. Imagen de resonancia magnética en secuencia FLAIR en corte sagital sin lesión. B. Venorresonancia magnética normal.



Figura 2. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo sin tratamiento.

teína 30 mg/dL, tinción de Gram negativa, tinta china negativa, glucosa sérica 81 mg/dL y cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo. Al momento de realizar la punción lumbar, la paciente refirió disminución de la intensidad de la cefalea, mejoría en agudeza visual y alivio del vértigo. Se reportó serología IgG negativa para *Leptospira*, IgM positivo 1:50, por lo que se suspendió el antibiótico y se inició acetazolamida 250 mg, vía oral, cada 6 horas. Dos días después se valoró por el servicio de Oftalmología, en donde se reportó agudeza visual OD 20/40, OI 20/60 y sin papiledema. Durante su estancia hospitalaria continuó la cefalea, aunque con disminución de la intensidad, por lo que se decidió ajustar el tratamiento a acetazolamida 500 mg cada 6 horas y furosemida 40 mg cada 12 horas; la paciente egresó 11 días posteriores a su ingreso, sin cefalea y con presión de apertura de líquido cefalorraquídeo en 13 cmH₂O (Figura 3).

DISCUSIÓN

La hipertensión intracraneal idiopática o pseudotumor cerebral es un síndrome caracterizado por aumento de la presión intracraneal sin ventriculomegalia, o tumor intracraneal con líquido cefalorraquídeo normal, que produce signos y síntomas de hipertensión intracraneal como: cefalea, fotofobia, náusea, acúfeno pulsátil, oscurecimiento visual transitorio, defectos en los campos visuales, papiledema y pérdida visual.¹ Se clasifica de acuerdo con su origen, en pseudotumor cerebral primario o hipertensión intracraneal idiopática y pseudotumor cerebral secundario, lo que proporciona un medio útil para el abordaje de los pacientes.²

La cefalea de nuevo inicio puede tener causas diferentes que incluyen enfermedades que ocasionan aumento de la presión intracraneal. La cefalea es el síntoma más frecuente en pacientes con hipertensión intracraneal y su abordaje debe ser urgente para establecer diagnósticos diferenciales, porque puede ser potencialmente mortal (Cuadro 1).³



Figura 3. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo con tratamiento.

A Bouchat se le atribuye la primera descripción de un caso de síndrome de pseudotumor cerebral, en 1866, expresado en la tesis de Passot de 1913. Quincke caracterizó más plenamente el pseudotumor cerebral, y desarrolló la aguja de punción lumbar, fundamental para el diagnóstico. Nonne utilizó el término “pseudotumor cerebri” en 1914.¹

Epidemiología

Estudios de varios países estiman la incidencia anual de hipertensión intracraneal idiopática en

Cuadro 1. Causas de hipertensión intracraneal

- Hidrocefalia
- Obstrucción de derivación intracraneal
- Lesión intracraneal con efecto masa
 - Neoplasia, infección, vascular
- Proceso meníngeo
 - Infección, inflamación, neoplasia, vascular
- Traumatismo
- Intoxicación sistémica con toxinas neurales (monóxido de carbono)
- Encefalopatía hipertensiva
- Obstrucción venosa cerebral
 - Obstrucción intracraneal u obstrucción extracraneal
- Hipertensión intracraneal idiopática

0.9/100,000 habitantes en población general, y aumenta a 3.5/100,000 en mujeres de 15 a 44 años de edad, y 19.3/100,000 en mujeres de 20 a 45 años con sobrepeso de 20% o más de su peso corporal ideal. Posterior a la pubertad, este síndrome afecta nueve veces más a mujeres que a hombres; niños y niñas son afectados de igual manera antes de la pubertad.⁴

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la obesidad, con una asociación de mayor riesgo de hipertensión intracraneal idiopática a medida que aumenta el índice de masa corporal. Un aumento moderado de 5-15% en el peso incrementa el riesgo de hipertensión intracraneal idiopática en pacientes sin obesidad y también aumenta el riesgo de recurrencia de esta afección en pacientes con antecedentes del trastorno. Otros factores implicados son: medicamentos, anticonceptivos orales, embarazo y apnea obstructiva del sueño, aunque sin evidencia de asociación causal. La apnea obstructiva del sueño no tratada puede empeorar el pronóstico de hipertensión intracraneal idiopática y debe valorarse en el diagnóstico. La hipertensión arterial y la anemia pueden predecir un pronóstico peor para la visión en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática.³

Fisiología de la presión intracraneal y líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo es el fluido extracelular más grande en el sistema nervioso central y requiere una regulación fina para mantener su función adecuada. La fisiología del líquido cefalorraquídeo se basa en tres componentes: 1) formación activa, 2) absorción pasiva y 3) flujo unidireccional del sitio de formación hasta el sitio de absorción.⁵

La presión dentro del parénquima cerebral es igual a la presión en los espacios extra-axial intracraneales, e incluyen los espacios subaracnoideos y ventriculares, que contienen líquido cefalorraquídeo. La presión del líquido cefalorraquídeo normal es igual a la presión intracraneal; varía desde 60 hasta 250 mm H₂O en adultos sanos y fluctúa durante el día debido a varios factores.³ Cerca de 2/3 partes del líquido cefalorraquídeo se producen en los plexos coroideos en los ventrículos cerebrales y la parte restante, en el epéndimo de los ventrículos.¹ El líquido cefalorraquídeo drena en los senos venosos durales, vía granulaciones aracnoideas, vía linfática por los espacios de Virchow-Robin, y por los espacios perineurales de los nervios craneales y espinales. El líquido cefalorraquídeo circula continuamente a través del cerebro y se estima que 500-600 mL son secretados diariamente, con un intervalo de 0.3-0.6 mL/min. De manera habitual hay 160 mL de líquido cefalorraquídeo total, que está contenido en los ventrículos (25%) y en el espacio subaracnoideo cortical y espinal (75%); es reemplazado cerca de cuatro veces al día.³

Fisiopatología

El aumento de la presión intracraneal se debe a un incremento en la presión, originado al menos por un compartimiento intracraneal (líquido cefalorraquídeo, sangre, fluido intersticial



o parénquima cerebral). Un incremento en la producción de líquido cefalorraquídeo se sugiere en la hipertensión intracraneal idiopática, pero no hay evidencia suficiente que soporte esto o cambios estructurales en los plexos coroides, como hipertrofia. Existe evidencia que sugiere la producción normal de líquido cefalorraquídeo en hipertensión intracraneal idiopática; la mayor parte de las investigaciones se centra en la resistencia de absorción de líquido cefalorraquídeo. Los mecanismos clásicos que se incluyen son: aumento en el contenido de agua en el parénquima cerebral, exceso de producción de líquido cefalorraquídeo, disminución en la absorción de parénquima cerebral e incremento de la presión venosa cerebral.¹

Diagnóstico

La cefalea es el síntoma más común (90%); usualmente es diario, difuso (aunque puede ser unilateral), constante o fluctuante. La intensidad del dolor se incrementa a lo largo del día a la noche y se exacerba con cualquier maniobra que incremente la presión intracraneal (maniobra de Valsalva, acostarse o inclinarse).³ La cefalea puede ser pulsátil, acompañada de náusea, vómito, fotofobia, y dolor de nuca; es usual que la hipertensión intracraneal idiopática coexista con migraña, lo que hace complejo el diagnóstico; el acúfeno pulsátil ocurre en 60% de los pacientes, los sonidos pueden ser unilaterales o bilaterales, a menudo descritos como un latido del corazón o un sonido sibilante.

Con frecuencia, la cefalea disminuye luego del drenaje de líquido cefalorraquídeo con una punción lumbar o compresión venosa yugular. El sonido intracraneal puede atribuirse a la transmisión de las pulsaciones vasculares, vía el líquido cefalorraquídeo, por el aumento de la presión de las paredes de los senos venosos, lo que convierte el flujo laminar en turbulento. El oscurecimiento visual transitorio, aunque no es específico de la hipertensión intracraneal idio-

pática, es uno de los síntomas más frecuentes (70%); típicamente dura segundos, es monocular o binocular y no se correlaciona con el grado de papiledema o pérdida visual. La pérdida visual puede aparecer como síntoma, al igual que la diplopía, que ocurre en 33-66% de los pacientes; usualmente ésta es binocular y horizontal, resultado de paresia unilateral o bilateral del sexto par craneal. La diplopía binocular por lo general se alivia cuando la presión intracraneal se normaliza. Los síntomas menores de hipertensión intracraneal idiopática incluyen: dolor radicular, parestesias, artralgias en los hombros, las muñecas y las rodillas, ataxia y parálisis facial; la depresión y la ansiedad también son síntomas comunes.⁴

El papiledema, sello distintivo de la hipertensión intracraneal idiopática, debe manifestarse para realizar el diagnóstico, a menos que se detecte atrofia óptica secundaria.³

Los criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática se establecen si hay síntomas que reflejen hipertensión intracraneal generalizada o papiledema. Este criterio implica que el diagnóstico puede establecerse en pacientes asintomáticos con papiledema (Cuadro 2) o si existen signos que reflejen hipertensión intracraneal generalizada o papiledema. Deben documentarse la presión intracraneal elevada, medida en el paciente en posición en decúbito lateral y mayor a 250 mm de H₂O con las piernas extendidas y tan relajadas como sea posible; la composición del líquido cefalorraquídeo normal, sin evidencia de pleocitosis, atipia celular o hipoglucorraquia; las proteínas del líquido cefalorraquídeo deben estar en el límite normal; un estudio de imagen sin evidencia de dilatación ventricular, tumor, lesión estructural o lesión vascular en imagen por resonancia magnética o tomografía computada contrastada de cráneo. La imagen por resonancia magnética de cráneo es superior a la tomografía computada para detectar trombosis venosa cerebral,

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática

1.	Si existen síntomas, son reflejo de hipertensión intracraneal o papiledema
2.	Si existen signos, son reflejo de hipertensión intracraneal o papiledema
3.	Documentar incremento mayor a 250 mmH ₂ O de presión intracraneal medida en posición en decúbito lateral
4.	Composición normal de líquido cefalorraquídeo
5.	Sin evidencia de hidrocefalia, tumor, lesión estructural o vascular en imagen de resonancia magnética de cráneo
6.	Sin otra causa identificada que ocasione hipertensión intracraneal

infiltración meníngea o tumores isodensos. No debe existir otra causa de hipertensión intracraneal o pseudotumor cerebral secundario (Cuadro 3).⁶⁻⁷

La evaluación oftalmológica es esencial para los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática. La mayoría de los pacientes con papiledema resultante de hipertensión intracraneal idiopática no son conscientes de la pérdida visual y la confrontación de los campos visuales no es lo suficientemente sensible como para detectar una constricción periférica. La perimetría automatizada debe realizarse sistemáticamente al inicio del estudio para detectar defectos del campo visual y estimar el pronóstico visual.³

Cuadro 3. Causas de hipertensión intracraneal o pseudotumor cerebral secundario

- Enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Addison • Hipoparatiroidismo • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Insuficiencia cardíaca derecha con hipertensión pulmonar • Insuficiencia renal • Anemia severa por deficiencia de hierro
- Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclinas, vitamina A, esteroides anabólicos, hormona de crecimiento, litio, ácido nalidíxico
- Obstrucción drenaje venoso	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa cerebral • Trombosis vena yugular

Tratamiento

El tratamiento debe basarse en la reducción de la presión intracraneal, con el objetivo de aliviar la cefalea y preservar la visión. La reducción de la presión intracraneal inicia con la punción lumbar, con drenaje de líquido cefalorraquídeo y mejoría clínica transitoria. La dieta y pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad son decisivos para la disminución de cefalea, papiledema y presión intracraneal. El objetivo es reducir 0.45 kg por semana. La restricción hídrica y dieta hiposódica pueden ayudar;³ la reducción de peso se asocia con mayor rapidez en el alivio del papiledema y de la disfunción visual, comparado con pacientes con hipertensión intracraneal idiopática que no perdieron peso.⁸

Acetazolamida, un inhibidor de anhidrasa carbónica, reduce la producción de líquido cefalorraquídeo y la presión intracraneal; es el primer medicamento prescrito contra la hipertensión intracraneal idiopática. La dosis recomendada es de 1-4 g por día, divididos en 2 a 3 dosis. Acetazolamida es mejor que placebo para mejorar la función visual y la calidad de vida, y aliviar el papiledema, pero no la cefalea.³ En el estudio NORDIC, de 165 pacientes con hipertensión intracraneal idiopática leve, los sujetos tratados con acetazolamida mejoraron su visión.⁹ Furosemida reduce la producción de líquido cefalorraquídeo en los plexos coroideos y puede administrarse en asociación con acetazolamida.⁴ Los esteroides no deben prescribirse para tratar la hipertensión intracraneal idiopática, pues no hay evidencia de que sostengan el beneficio y sus efectos adversos a largo plazo son comunes, en los que se incluye el aumento de peso.³

De manera habitual, la hipertensión intracraneal idiopática es de alivio espontáneo; 25% de los pacientes continúa con deterioro visual y cefalea incapacitante, a pesar del tratamiento médico. El tratamiento quirúrgico con derivación



ventriculoperitoneal puede estabilizar la visión o lograr la remisión completa en 95% de los casos, con disminución de los síntomas por corto tiempo. La fenestración de la vaina del nervio óptico ha demostrado ser segura y efectiva en los estudios de seguimiento. La fenestración de la vaina del nervio óptico debe realizarse en pacientes con pseudotumor cerebral con alteración en la visión, principalmente sin cefalea, y ha demostrado preservar la visión en casos de visión deteriorada, a pesar de la derivación ventriculoperitoneal.¹⁰

CONCLUSIÓN

Comunicamos el caso de una paciente de 38 años de edad, con obesidad grado I, que tenía un cuadro clínico de hipertensión intracraneal, con punción lumbar con presión de apertura de 29 cmH₂O. Tuvo alivio clínico con el drenaje de 30 cc de líquido cefalorraquídeo, mismo que tenía características normales, sin evidencia de lesión intracraneal o hidrocefalia en el estudio de imagen. En la valoración médica inicial a la paciente le diagnosticaron leptospirosis por estudio microbiológico de baja sensibilidad y especificidad, sin respuesta al tratamiento de elección por siete días; consideramos que la inmunofluorescencia indirecta positiva IgM para leptospirosis fue un resultado falso positivo. Se inició tratamiento de la hipertensión intracraneal

idiopática, con dieta hiposódica, restricción hídrica e inhibidores de anhidrasa carbónica, con mejoría en la visión, cese de la cefalea y punción lumbar de control con presión de apertura de 13 cmH₂O, por lo que concluimos que la paciente cumplía con los criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática, con respuesta satisfactoria al tratamiento médico.

REFERENCIAS

1. McGeeney B, Friedman D. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache* 2014;54:445-458.
2. Wakerley B, Tan M, Ting E. Idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2015;35:248-261.
3. Ducros A, Biousse V. Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure. *Lancet Neurol* 2015;14:655-668.
4. Friedman DI. The Pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin* 2014;32:363-396.
5. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev* 2010;64:241-262.
6. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension, *neurology* 2002;59:1492-1495.
7. Kosmorsky GS. Idiopathic intracranial hypertension: pseudotumor cerebri. *Headache* 2014;54:389-393.
8. Kupersmith M, Gamell L, Turbin R. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology* 1998;50:1094-1098.
9. Horton J. Acetazolamide for pseudotumor cerebro: evidence from the NORDIC trial. *JAMA* 2014;311:1618-1619.
10. Galgano M, Deshaies EM. An update on the management of pseudotumor cerebri. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:252-259.



Leucoencefalitis hemorrágica aguda como variante de encefalomiелitis diseminada aguda

RESUMEN

La encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad poco frecuente especialmente en el adulto, de carácter inmunológico y desmielinizante; generalmente es monofásica y puede manifestar datos de afección multifocal del sistema nervioso central, que representa un reto diagnóstico entre neuroinfección, vasculitis, esclerosis múltiple y otras entidades de poca frecuencia. Se comunica el caso de un paciente de 45 años de edad sin antecedentes patológicos, tres semanas previas tuvo infección de las vías aéreas superiores y 10 días previos a su ingreso, somnolencia, fiebre y cefalea, estuvo ocho días tratado empíricamente como neuroinfección; evolucionó con fiebre persistente, mutismo acinético y estupor; por lo que se trasladó a nuestra institución donde se realizó tomografía axial computada de cráneo con lesiones inespecíficas difusas de predominio temporal y frontal bilateral, punción lumbar con inflamación inespecífica y, por duda diagnóstica, se realizó resonancia magnética en la que se observaron lesiones difusas de sustancia blanca con datos de sangrado. Se descartó neuroinfección, enfermedad autoinmunitaria y vasculitis, la biopsia mostró datos compatibles con encefalomiелitis diseminada aguda; se inició tratamiento con corticosteroides con mejoría del estado de alerta y expresión a base de monosílabos. Se dio de alta al paciente para continuar rehabilitación y tratamiento en otra institución. La encefalomiелitis diseminada aguda y sus variantes son poco frecuentes, debe considerarse en todo paciente con aparición aguda de signos y síntomas neurológicos con evidencia de lesiones multifocales hiperintensas por resonancia magnética sin otra causa aparente, especialmente infecciosa; a pesar de que es una entidad benigna en la mayoría de los casos, el tratamiento adecuado y oportuno deben iniciarse a la brevedad para evitar secuelas neurológicas.

Palabras clave: corticosteroides, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, hemorragia, neuroinfectología.

Acute hemorrhagic leucoencephalitis as variant of acute disseminated encephalomyelitis

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis has a low frequency especially in adults, and its demyelinating immunologic nature is usually single and can present data suggesting multifocal disease of the central nervous

Rogelio Domínguez-Moreno¹
Carlos Alberto Peña-Pérez²
Raúl Carrillo-Esper²
Daniel Flores-Silva³
Jorge Albores-Saavedra⁴

¹Servicio de Medicina Interna.

²Servicio de Medicina Intensiva.

³Servicio de Neurología.

⁴Servicio de Anatomía Patológica.

Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Recibido: 21 de julio 2015

Aceptado: 15 de octubre 2015

Correspondencia

Dr. Rogelio Domínguez Moreno
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
rogelio_dm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Moreno R, Peña-Pérez CA, Carrillo-Esper R, Flores-Silva D, Albores-Saavedra J. Leucoencefalitis hemorrágica aguda como variante de encefalomiелitis diseminada aguda. Med Int Méx 2015;31:768-775.



system, which represents a diagnostic challenge among neuroinfections, vasculitis, multiple sclerosis and other infrequent entities. This paper reports the case of a 45-year-old male previously healthy, who had a history of an upper respiratory tract infection three weeks prior to admission; he began with drowsiness, fever and headache for 10 days, and was initially treated as a neuroinfection for eight days; he continued with persistent fever, akinetic mutism and stupor; he was admitted to our institution where CT brain scan reported a nonspecific diffuse frontal bilateral lesions which predominated on the temporal lobe and lumbar puncture which reported nonspecific inflammation; MRI was performed reporting diffuse white matter lesions alongside data that suggested bleeding. Neuroinfection, autoimmune disease and vasculitis were discarded, and the findings in the biopsy were compatible with acute disseminated encephalomyelitis, initial treatment was with corticosteroids that improved alertness and expression based on monosyllables. Decision was made to continue rehabilitation and treatment at another institution. An internist must consider this in all patients with the acute development of neurological signs and symptoms, supported with evidence of multifocal hyperintense lesions on MRI without other apparent cause, especially infectious one. Although it is a benign condition in most cases, proper and timely treatment should be installed as soon as possible to avoid neurological sequelae.

Key words: corticosteroids, multiple sclerosis, encephalomyelitis, bleeding, neuroinfectology.

ANTECEDENTES

La encefalomyelitis diseminada aguda es una enfermedad poco frecuente, de carácter inmunológico y desmielinizante; generalmente es monofásica y puede manifestar datos de afección multifocal del sistema nervioso central, que representa un reto diagnóstico entre neuroinfección, vasculitis, esclerosis múltiple y otras entidades de poca frecuencia. Comunicamos este caso con el objetivo de mostrar el abordaje diagnóstico de la encefalomyelitis diseminada aguda, así como hacer un resumen de la bibliografía al respecto.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años de edad sin antecedentes patológicos, que tres semanas

previas tuvo fiebre, cefalea y escurrimiento nasal por lo que recibió tratamiento antibiótico no especificado que produjo mejoría, 10 días previos a su ingreso tuvo somnolencia, fiebre y cefalea, acudió a otro hospital donde estuvo durante ocho días y se trató empíricamente como neuroinfección con ceftriaxona, vancomicina y ampicilina; el paciente evolucionó con fiebre persistente, mutismo acinético y estupor, no se realizó punción lumbar. Por persistencia del deterioro neurológico y fiebre persistente se trasladó a nuestra institución donde se realizó tomografía axial computada de cráneo con reporte de lesiones inespecíficas difusas de predominio temporal y frontal bilateral (Figura 1), se hizo punción lumbar que mostró inflamación inespecífica y, por duda diagnóstica, se realizó resonancia magnética con angiografía que mostró lesiones difusas de

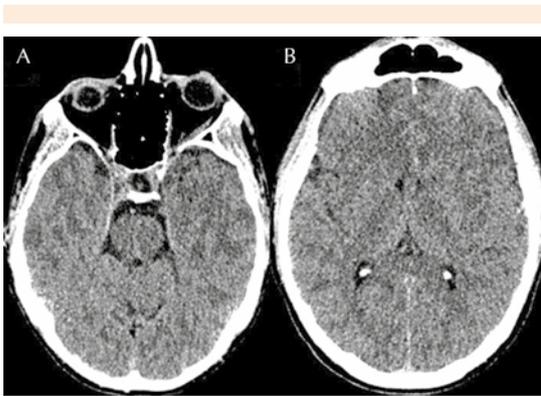


Figura 1. Tomografía de cráneo simple. **A.** Se observan hipodensidades de predominio temporal bilateral en relación con edema cerebral. **B.** Edema cerebral frontal bilateral con borramiento de cisuras corticales.

sustancia blanca, algunas con datos de sangrado (Figura 2). Se descartó neuroinfección, enfermedad autoinmunitaria y vasculitis; la biopsia encefálica mostró datos compatibles con leucoencefalitis hemorrágica (Figura 3), por lo que se inició tratamiento con corticoesteroides en bolo con mejoría del estado de alerta y expresión a base de monosílabos. Se dio de alta al paciente para continuar rehabilitación y tratamiento en otra institución.

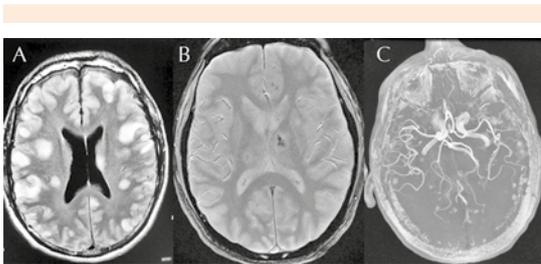


Figura 2. Resonancia magnética. **A.** FLAIR que muestra múltiples lesiones redondas cortico-subcorticales con edema. **B.** Secuencia ecogradiante donde se observa sangrado en ambos tálamos de predominio izquierdo. **C.** Angioresonancia magnética 3DTOF donde no se observan datos de oclusión vascular ni de vasculitis.

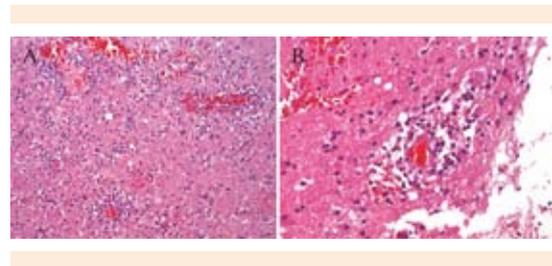


Figura 3. Corte de cerebro, tinción hematoxilina-eosina. **A.** Infiltrado linfocitario perivascular y en el intersticio, parénquima con espongiosis y vasos congestivos con extravasación de eritrocitos al parénquima. **B.** Aumento 40x, se observa infiltrado inflamatorio de linfocitos y gemistocitos en relación con gliosis adyacente, así como focos de hemorragia.

DISCUSIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda se describió inicialmente en el siglo XVIII como manifestación de enfermedad viral. La incidencia es poco conocida; sin embargo, se reportan tan bajas como 0.4/100,000 hasta 1.5-3/100,000 personas en Estados Unidos, especialmente en población pediátrica, por lo que los datos en adultos se conocen poco. Suele manifestarse en los meses de primavera y, aunque puede ocurrir a cualquier edad, incluso 80% de los casos se manifiesta en la primera década de la vida, especialmente entre 5 y 8 años de edad sin un predominio claro por algún sexo, pero con mayor frecuencia en invierno-primavera. En términos clínicos, se reportan tres formas: posvacunal, posinfecciosa y espontánea o idiopática; 50-70% de los casos son posinfecciosos, 20-25% son idiopáticos, pero menos de 5% se asocian con inmunización.^{3,4}

La fisiopatología de esta entidad resulta de una respuesta tipo autoinmunitaria contra la mielina u otros antígenos por mecanismo de mimetismo antigénico o autoactivación inespecífica de linfocitos T. Se han reportado casos asociados con infecciones especialmente virales y respiratorias altas inespecíficas y posvacunales como factores



desencadenantes (entre seis días y seis semanas), aunque se observó que la mayoría de los casos son posteriores a sarampión, parotiditis y vacunación contra rubéola.⁵ Los patógenos asociados con cambios estacionales invierno-primavera son: influenza, virus sincitial respiratorio y coronavirus y las vacunas más asociadas son: triple viral, influenza, antirrábica y antitetánica.^{6,7} Respecto a la susceptibilidad genética en un estudio de 15 pacientes se encontró asociación con los alelos HLA DQB1*0602, DRB1*1501 y DRB1*1503 en la fase monofásica.⁸

Cuadro clínico

Por lo general, es de manifestación monofásica con recuperación completa entre 70 y 80% de los casos, por lo que ante la recurrencia en los primeros meses deberá descartarse esclerosis múltiple.⁹

Las manifestaciones clínicas dependen del territorio anatómico y severidad de las lesiones, aunque la mayor parte de las veces los signos y síntomas son de amplia manifestación debido a la extensión difusa de la afección. Clásicamente ocurre días o semanas después de una infección viral y en menor proporción, posvacunal. Suele haber fiebre, cefalea, náuseas, vómito y datos de meningismo, aunque lo reportado con más frecuencia es una encefalopatía rápidamente progresiva hasta datos de focalización neurológica.¹⁰

La leucoencefalitis hemorrágica aguda y la leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda de Weston-Hurts son variantes hiperagudas de la encefalomiелitis diseminada aguda, que son rápidamente progresivas y fulminantes. Otras dos formas de esta enfermedad que se observan incluso en un tercio de los casos se denominan recurrente (EDAR) y multifásica (EDAM) y tienen a la esclerosis múltiple como principal diagnóstico diferencial. En la primera los síntomas de

recaída son idénticos a los del primer episodio; mientras que en la multifásica los síntomas de recaída y la topografía lesional difieren del primer episodio. En ambas formas, el intervalo libre de síntomas se estima inferior a dos años.¹¹

La neuroimagen es el principal estudio de abordaje ante la duda diagnóstica, la resonancia magnética en secuencias T2 y FLAIR muestra datos sugerentes de encefalomiелitis diseminada aguda multifásica; además, otros estudios de apoyo muestran ciertas características no específicas.¹²

Tomografía axial computada de cráneo: inicialmente puede ser normal y después de 5 a 14 días pueden aparecer lesiones multifocales en las regiones corticosubcorticales.

Resonancia magnética: estudio ideal para ver desmielinización, que generalmente es difusa y afecta más a la sustancia blanca en zonas corticosubcorticales, generalmente sin efecto de masa y puede extenderse hasta la sustancia gris (núcleos de la base, tálamo y tallo cerebral) en menor medida así como al cerebelo, el tallo cerebral y la fosa posterior. La imagen característica son lesiones difusas en parche sin o con poco edema que se ven hiperintensas en secuencia T2 y FLAIR. Se dice que la lesión tálamica es frecuente en la encefalomiелitis diseminada aguda multifásica, pero el daño al cuerpo calloso podría asociarse más con esclerosis múltiple (Cuadro 1).

Electroencefalograma: se reportan cambios tipo puntas, ondas lentas, aumento de la fase de sueño y descargas epileptiformes, de las que todas son inespecíficas.

La biopsia encefálica está indicada sólo en los pacientes de diagnóstico dudoso o cuando por imagen o datos clínicos exista posibilidad de un diagnóstico alternativo y debe interpretarla

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial por resonancia magnética**Lesiones multifocales**

Esclerosis múltiple
 Vasculitis primaria del sistema nervioso central
 Vasculitis secundaria del sistema nervioso central (lupus, enfermedad de Behçet, etc.)
 Neurosarcoidosis
 Encefalopatía de Hashimoto
 Síndrome de encefalopatía posterior reversible
 Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de infarto cerebral (MELAS)
 Encefalopatía asociada con subunidad gamma de ADN polimerasa

Lesiones bitalámicas-biestriales

Encefalopatía aguda necrotizante
 Encefalopatía aguda necrotizante autosómica dominante
 Glioma bitalámico
 Trombosis venosa cerebral
 Encefalitis japonesa
 Encefalitis viral del oeste del Nilo
 Encefalitis viral de Epstein-Barr
 Enfermedad de Leigh
 Mielinólisis extrapontina

Lesiones largas, difusas y bilaterales de sustancia blanca

Leucodistrofias
 Leucoencefalopatías tóxicas
 Linfocitosis hemofagocítica
 Gliomatosis cerebri

Lesiones tumefactas

Astrocitomas

un neuropatólogo. En el estudio histopatológico los hallazgos más característicos son áreas de encefalitis con o sin zonas de desmielinización e infiltrados perivascuales de linfocitos, macrófagos o ambos, además de otros cambios descritos, como hiperemia, edema endotelial, infiltración de células inflamatorias en la pared de los vasos y hemorragia, sin identificarse organismos patógenos. Con el tiempo el infiltrado se torna predominantemente de macrófagos y se forman áreas fibróticas.¹³ Aunque puede resultar difícil diferenciar encefalomiелitis diseminada aguda de esclerosis múltiple en cuadros recidivantes, Young y su grupo reportaron que aunque la desmielinización perivenular para encefalomiелitis diseminada aguda y confluyente para esclerosis múltiple tenía sensibilidad y especificidad de 80 y 91%, respectivamente, en relación con criterios clínicos y de resonancia magnética, existen casos

de coocurrencia de ambos patrones histopatológicos que podrían sugerir sobreposición de ambos cuadros o entidades con enfermedad de Marburg (variante de esclerosis múltiple).¹⁴

El líquido cefalorraquídeo puede ser normal, incluso, en 20 a 30% o mostrar datos de inflamación inespecífica, la pleocitosis linfocítica e hiperproteíorraquia <100 mg/dL es el patrón más característico; también se describe aumento de la proteína básica de la mielina en ausencia de bandas oligoclonales, aunque su utilidad radica en descartar causas infecciosas.¹⁵

El electroencefalograma muestra patrón de encefalopatía con enlentecimiento focal o difuso de la actividad basal y en casos de neuritis óptica los potenciales evocados visuales resultan anómalos.

Una vez que se han evaluado los diagnósticos diferenciales por imagen (Cuadro 1) habrán que considerarse otros, especialmente esclerosis múltiple por ser una entidad autoinmunitaria crónica y progresiva que requiere tratamiento inmunomodulador de largo plazo, así como otros padecimientos autoinmunitarios, reumatológicos, infecciosos, vasculares o déficits vitamínicos; que sólo se tomarán en cuenta cuando ocurran dos o más brotes de desmielinización del sistema nervioso central según el consenso de esclerosis múltiple pediátrica y trastornos relacionados que estableció los criterios de definición útiles en el abordaje diagnóstico (Cuadro 2). Sin embargo, algunas características que podrían diferenciarlas y que no ocurren en esclerosis múltiple son: pródromo viral, alta carga lesional en resonancia magnética, inicio temprano de ataxia, lesión de núcleos de la base (sustancia gris profunda) y ausencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (Cuadro 3). Huppke y colaboradores, en un artículo de revisión, mencionan que 10 a 29% de los casos de encefalomiелitis diseminada aguda termi-



Cuadro 2. Consenso de esclerosis múltiple pediátrica y trastornos relacionados-Consenso de definición: encefalomiелitis diseminada aguda

Encefalomiелitis diseminada aguda monofásica

- Un primer evento clínico con presunta causa inflamatoria o desmielinizante, de inicio agudo o subagudo que afecta las áreas multifocales del sistema nervioso central; la manifestación clínica puede ser polisintomática y podría incluir encefalopatía, que se define por una o más de los siguientes:
- Cambios de conducta
- Alteraciones del nivel de conciencia
- El evento se continúa por mejoría clínica, resonancia magnética o ambas, pero puede haber déficits residuales
- No debe haber episodios con características de eventos desmielinizantes previos
- No se explica por otras causas
- Síntomas nuevos o fluctuantes, signos o hallazgos nuevos por resonancia magnética pueden ocurrir en los primeros tres meses del inicio y se consideran parte del evento agudo
- Por neuroimagen se observan lesiones focales o multifocales, predominantemente de sustancia blanca sin evidencia radiológica de lesiones previas de sustancia blanca
- Las imágenes por resonancia magnética en secuencias T2 y FLAIR muestran lesiones >1-2 cm, multifocales, hiperintensas que afectan la sustancia blanca supra e infratentorial, así como la sustancia gris especialmente los ganglios basales y el tálamo
- En casos raros, sólo hay una lesión grande e hiperintensa por resonancia magnética en la sustancia blanca
- También puede haber lesiones confluentes de médula espinal asociadas con lesiones intracraneales

Encefalomiелitis diseminada aguda recurrente

Un nuevo evento con signos y síntomas similares al cuadro inicial, tres o más meses después del primer evento sin afectación de nuevas áreas por historia clínica, exploración o neuroimagen

- No ocurre mientras el paciente recibe tratamiento con corticoesteroides y al menos un mes después del término
- No hay lesiones nuevas por resonancia magnética y las previas pueden sólo estar más grandes
- No existe otra explicación

Encefalomiелitis diseminada aguda multifásica

Un nuevo evento que afecta nuevas áreas por historia clínica, exploración y neuroimagen

- Ocurre después de tres meses del cuadro inicial y al menos un mes después del término de los corticoesteroides
- Puede ser polisintomático y con encefalopatía, con signos y síntomas nuevos
- Por resonancia magnética hay lesiones nuevas, además, las lesiones previas muestran alivio completo o parcial

narán siendo diagnosticados como esclerosis múltiple.¹⁶⁻¹⁸

El tratamiento se enfoca en la disminución de la respuesta autoinmunitaria y en reducir la inflamación, para lo que los glucocorticoides forman parte de la primera línea con metilprednisolona 1 g durante tres a cinco días y dosis desescaladas de prednisona vía oral de tres a seis semanas, aunque se observó que incluso 30% de los pacientes podrían ser no respondedores y necesitar inmunoglobulina intravenosa, si lo anterior no causa mejoría, podrá considerarse plasmáferesis. Sin embargo, aún queda duda si otros inmunosupresores sean efectivos. Los síntomas pueden reaparecer al suspender el tratamiento con corticoesteroides o en los próximos seis meses,

por lo que algunos autores recomiendan evitar la inmunización durante ese periodo.^{2,19}

Respecto del pronóstico, Elhassanien y su grupo reportaron una serie de 21 casos de los que 76% tuvo recuperación neurológica íntegra y 24% quedó con algún déficit residual (alteraciones de la marcha y paresia) y en algunos reportes se menciona recuperación espontánea; se cree que la mejoría clínica puede esperarse incluso seis meses después del cuadro agudo.³

En los casos secundarios a sarampión se reporta alta mortalidad y secuelas neurológicas severas en los supervivientes, en los casos no secundarios a éste, el pronóstico es generalmente favorable. La mortalidad actual es inferior a 10%.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple

	Encefalomiелitis diseminada aguda	Esclerosis múltiple
Edad preferente	Niños	Adolescentes y adultos jóvenes
Antecedentes familiares	No	Sí
Antecedentes de infección	Frecuentes	Raros
Manifestaciones clínicas	Polisintomática	Mono o paucisintomática
Encefalopatía	Frecuente	Rara
Fiebre, meningismo	Frecuente	Raros
Neuritis óptica	Rara, bilateral	Frecuente, unilateral
Crisis epiléptica	Sí	Raras
Bandas oligoclonales	No	Sí
Resonancia magnética: desmielinización	En el mismo estadio evolutivo	En distintos estadios evolutivos
Cortical	Sí	No
Núcleos de la base-tálamo	Sí	Raros
Periventricular	Raro	Frecuente
Normalización de las imágenes	Frecuente	No
Evolución	Monofásica, recaída en los primeros dos meses	En brotes

El desarrollo agudo, los síntomas neurológicos severos y la falta de respuesta a corticoesteroides son factores de mal pronóstico, aunque algunos autores mencionan como factores de buen pronóstico la remisión radiológica y ausencia de datos clínicos a los seis meses.^{20,21}

CONCLUSIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda y sus variantes son poco frecuentes especialmente en adultos, por lo que el médico internista debe considerarla en todo paciente con aparición aguda de signos y síntomas neurológicos con evidencia de lesiones multifocales hiperintensas por T2 en resonancia magnética sin otra causa aparente, especialmente infecciosa, que de manera inicial sería el primer diagnóstico a descartar; generalmente es una entidad benigna y de buena evolución, el tratamiento adecuado y oportuno deberá iniciarse a la brevedad para evitar secuelas neurológicas mayores.

REFERENCIAS

1. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32:454-462.
2. Rezai MS, Bahari A, Abbaskhanian A. Acute disseminated encephalomyelitis: Unusual presentation. *MazandUniv Med Sci* 2012;22:100-103.
3. Elhassanien AF, Alghiaty HAA, Zakaeria M. Acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM): Clinical characteristics and outcome. *Pediatr Ther* 2013;3:136-139.
4. McAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: its sequels and its relationship to disseminated sclerosis. *Lancet* 1931;217:846-852.
5. Sadegh RM, Taghipour M, Azizi F, Abbaskhanian A. Acute disseminated encephalomyelitis: a case series and review of literatures. *J Pediatr Rev* 2013;1:88-98.
6. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffnor PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113:e73-76.
7. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224-1231.
8. Alves-Leon SV, Veluttini-Pimentel ML, Gouveia ME, Rachid Malfetano F, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Clinical features, HLA DRB1*1501, HLA DRB1*1503, HLA DQA1*0102, HLA DQB1*0602, and HLA DPA1*0301 allelic association study. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:643-651.
9. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:116-121.
10. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol* 2011;231:92-99.



11. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:23-36.
12. Honkaniemi J, Dastidar P, Kähärä V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1117-1124.
13. Madan S, Aneja S, Tripathi RP, Batra A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a case series. *Indian Pediatr* 2005;42:367-371.
14. Young N, Weinshenker B, Parisi J, Scheithauer B, et al. Periventricular demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically-confirmed multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:333-348.
15. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999;12:395-401.
16. Domínguez Moreno R, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL, Mena Arceo R, Reyes de la Cruz A. Encefalomiélitis diseminada aguda postinfecciosa y posvacunal: casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* 2013;14:89-93.
17. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68:7-12.
18. Huppke P, Gartner J. A practical guide to pediatric multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2010;41:157-162.
19. Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007;20:247-254.
20. Capote G, Cerisola A, González G, López S, Scavone C. Encefalomiélitis difusa aguda en la edad pediátrica. *Arch Pediatr Urug* 2009;80:184-196.
21. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin* 2008;26:759-780.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad multisistémica autoinmunitaria de causa desconocida que provoca vasculitis de pequeños vasos, caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante, necrosis de tejidos y grados variables de vasculitis. El patrón clínico clásico es una tríada que afecta las vías aéreas superiores, los pulmones y los riñones; sin embargo, la granulomatosis de Wegener actualmente se reconoce como una enfermedad sistémica sumamente polimorfa que puede afectar cualquier órgano. Las manifestaciones otológicas ocurren en 19 a 61% de los casos y pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad; la otitis media serosa es la más común y puede acompañarse de parálisis facial que es poco frecuente, más aún si es bilateral con pocos reportes de casos en la bibliografía mundial, como el que comunicamos.

Palabras clave: granulomatosis de Wegener, vasculitis, parálisis facial, otitis media.

Javier Arturo Santos-Espinoza¹
Cesar Raúl Aguilar-García¹
Jesús García-Acosta³

¹ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

² Médico adscrito a la Unidad de Hemodiálisis, Servicio de Medicina Interna, Hospital General José Ma. Morelos y Pavón, ISSSTE.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197, IMSS.

Facial paralysis secondary to Wegener's granulomatosis

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a multisystem autoimmune disease of unknown etiology that causes a small vessel vasculitis characterized by necrotizing granulomatous inflammation, tissue necrosis and varying degrees of vasculitis. The classic clinical model is a triad involving the upper airways, lungs and kidneys; however, Wegener's granulomatosis is now recognized as a highly polymorphic systemic disease that can affect any organ. Otologic manifestations occur in 19-61% of cases and may be the initial manifestation of the disease; serous otitis media is the most common and may be accompanied by facial paralysis, which is rare and even more if it is bilateral, with few reports cases in the world literature as the one presented below.

Key words: Wegener's granulomatosis, vasculitis, facial paralysis, otitis media.

Recibido: 2 de agosto 2015

Aceptado: 16 de octubre 2015

Correspondencia

Dr. Javier Arturo Santos-Espinoza
Servicio de Medicina Interna
Hospital Regional Ignacio Zaragoza
Calzada General Ignacio Zaragoza 1711
09220 México, DF
miymc2010@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Santos-Espinoza JA, Aguilar-García CR, García-Acosta J. Parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener. Med Int Méx 2015;31:776-781.



ANTECEDENTES

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrotizante que puede afectar a los vasos de mediano y pequeño calibre de cualquier órgano. Es una enfermedad multisistémica autoinmunitaria de causa desconocida. Según el grado de afectación se clasifica en: forma localizada en las vías respiratorias superiores o inferiores, forma sistémica temprana y forma clásica o generalizada.¹ La granulomatosis de Wegener la describió Klinger en 1931 y Wegener la caracterizó en 1936; Goodman y Churg precisaron su patrón anatomopatológico en 1954. La tríada clásica consiste en lesiones granulomatosas necrotizantes en las vías respiratorias superiores o inferiores, vasculitis necrotizante focal que casi siempre afecta los pulmones y glomerulonefritis con granulomatosis, trombosis capilar y necrosis.^{2,3} Las manifestaciones otológicas ocurren en 19 a 61% de los casos, y pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, incluso, en 33%.⁴ La afección neurológica inicial se encuentra en menos de 5% y durante el curso de la enfermedad en 22 a 54%. La actividad en el sistema nervioso central (10%) se distingue por infartos cerebrales, hemorragia, cerebritis, meningitis crónica, déficit focal o crisis convulsivas, diabetes insípida o cefaleas crónicas. Las alteraciones del sistema nervioso periférico (22%) son la mononeuritis múltiple y la polineuritis.⁵⁻⁷ Estas manifestaciones neurológicas, excepto la diabetes insípida, también pueden observarse en otras vasculitis ANCA positivas. La afectación del nervio facial se ha descrito durante la evolución de la enfermedad, aunque es muy raro que se manifieste como síntoma inicial y más aún en la forma de una parálisis facial bilateral porque ésta es poco frecuente y generalmente sobreviene como manifestación de alguna enfermedad sistémica, las más comunes son: enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, la granulomatosis de Wegener es menos común. Se comunica el caso de un paciente con otitis media serosa, posteriormente hipoacusia y parálisis

facial bilateral, en el que la imagen radiológica mostró múltiples nódulos pulmonares de los que se tomaron biopsia que confirmó el diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años de edad, sin antecedentes de importancia con padecimiento de nueve meses de evolución al manifestar dolor en el tórax anterior acompañado de cefalea holocraneana intensa, lateralización hacia el oído izquierdo, otalgia e hipoacusia progresiva. Acudió al servicio de Otorrinolaringología siete meses después, la otoscopia directa reveló abundante material purulento en el conducto auditivo; se realizó miringotomía, el diagnóstico fue otitis media serosa; se dio tratamiento antibiótico y analgésico con alivio parcial de los síntomas. La tomografía de oído y senos paranasales reportó sinusitis crónica de los senos etmoidales y maxilares, tumor en la nasofaringe; oído medio izquierdo con opacidad heterogénea densidad de 26 a 48 UH, membrana timpánica conservada (otitis media supurada), mastoides con opacidades heterogéneas en cantidad moderada (mastoiditis crónica). La biopsia de la lesión en la nasofaringe reportó inflamación crónica inespecífica con coágulo hemático sin evidencia de células neoplásicas. Dos meses después el paciente tuvo parálisis facial bilateral periférica y se confirmó hipoacusia conductiva severa. Al persistir con cefalea, otalgia, hipoacusia, pérdida ponderal de 30 kg, fiebre intermitente no cuantificada y disfagia, acudió al hospital donde fue ingresado. Signos vitales: presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia respiratoria 18 x minuto, frecuencia cardíaca 80 x minuto, temperatura 37.5°C. Se encontró alerta, despierto, con escala de Glasgow de 15 puntos, estaba caquético, pálido, con la cavidad oral deshidratada, sin datos de actividad tumoral, no se palparon adenomegalias axilares ni en el cuello, sin alteraciones cardiorrespiratorias ni abdominales, había disminución de la fuerza muscular en las cuatro extremidades, sensibilidad conservada y parálisis facial bilateral.

El paciente fue valorado por el servicio de Otorrinolaringología en el que se realizó miringotomía en ambos conductos auditivos con membrana timpánica engrosada y abundante secreción mucohalina, se colocaron tubos de ventilación bilaterales. Los exámenes de laboratorio arrojaron los siguientes datos: Hb 9.5, leucocitos 11,780, neutrófilos 8,310, VCM 90, plaquetas 574,000, Tp 14.7 seg, INR 1.27, TTP 33.8, glucosa 139.4, urea 36.6, creatinina 0.9, sodio 126, potasio 3.8, cloro 93. La punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo fueron normales.

El estudio de electroneurografía reportó: severa neuropatía axonal para el nervio facial de manera bilateral para las tres ramas afectadas. Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral fueron anormales por la existencia de prolongación de todos los componentes desde niveles periféricos y centrales, lo que denotaba afectación bilateral de la porción distal del nervio acústico de predominio derecho. La telerradiografía de tórax mostró nódulos pulmonares múltiples bilaterales (Figura 1), por lo que se solicitó tomografía axial computada de tórax que reportó: lesión apical pulmonar izquierda de 4 cm, espiculada, de bordes mal definidos y al menos tres lesiones más en el pulmón derecho espiculadas y de las mismas características hiperdensas con densidad de tejidos blandos, sin evidencia de lesiones óseas; el diagnóstico inicial fue cáncer pulmonar (Figura 2).

El paciente fue valorado por el servicio de Oncología médica; sin embargo, al no haber diagnóstico histopatológico no fue posible prescribir tratamiento sistémico. El servicio de Radiología mencionó que no era posible tomar biopsia por guía tomográfica, por lo que se solicitó valoración a Cirugía de Tórax; se decidió tomar biopsia pulmonar a cielo abierto con reporte de nódulos pulmonares múltiples de aproximadamente 2.5 cm semiduros en ambos hemitórax. El reporte histopatológico de la



Figura 1. Nódulos pulmonares en ambos hemitórax.

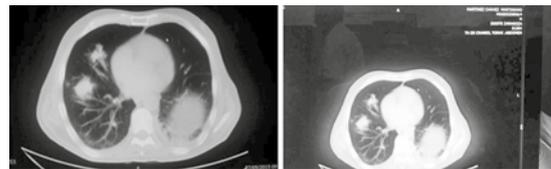


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax que muestra imágenes espiculadas apical izquierda y dos más del lado derecho.

biopsia fue nódulo pulmonar compatible con vasculitis necrotizante de vasos de pequeño calibre (granulomatosis de Wegener). Figuras 3 y 4.

Se complementó con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo-P (p-ANCA) que fue positivo. Se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona 1 g al día, pero evolucionó hacia el deterioro con insuficiencia respiratoria que ameritó manejo avanzado de la vía aérea, ventilación mecánica, neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*, choque séptico y muerte.

DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad compleja en la que intervienen varias especialidades médicas en el diagnóstico y tratamiento. Las primeras manifestaciones de

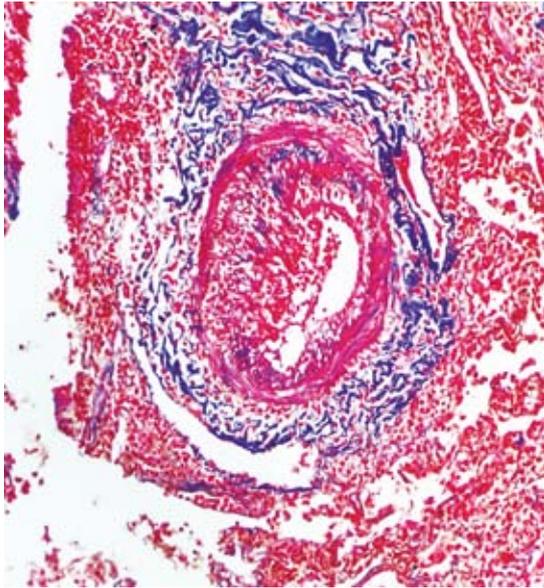


Figura 3. Parénquima pulmonar rodeado de denso infiltrado inflamatorio mixto, con formación de granulomas, además de un infiltrado linfocitario en los vasos de pequeño calibre, con necrosis y destrucción de su pared.

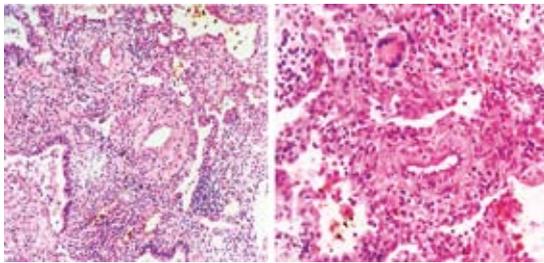


Figura 4. En la pared arteriolar se observa infiltrado mononuclear intenso, además de estar rodeado de infiltrado linfoplasmocitario, histiocitos y células gigantes a nivel perivascular.

algunas vasculitis ocurren en órganos de la cabeza y cuello; sin embargo, pocos especialistas las diagnostican de manera temprana porque las infecciones y las alergias son más comunes. Los signos y síntomas, como epistaxis, obstrucción

nasal, rinorrea serosanguinolenta, dolor ardoroso en la región nasosinusal, cefalea, pólipos e incluso costras nasales pueden encontrarse en sujetos que viven en ciudades con altos índices de contaminación y baja humedad⁸ sin que hagan sospechar alguna otra enfermedad. Si bien se ha demostrado que la granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica, ésta puede manifestarse de manera localizada con síntomas iniciales que abarcan únicamente el oído, la nariz y la faringe, entre ellos: otitis media serosa, mastoiditis, hipoacusia, sordera y parálisis facial. El otorrinolaringólogo constituye una parte esencial del equipo multidisciplinario involucrado en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Las manifestaciones otológicas ocurren en 19 a 61% de los casos y pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, incluso, en 33%.^{3,9,10} Es importante considerar este diagnóstico como posibilidad en estados atípicos o resistentes a tratamientos habituales de otitis media serosa. Los síntomas otológicos pueden ser los primeros signos de la granulomatosis de Wegener y pueden preceder al diagnóstico primario incluso por años. La otitis media serosa es el hallazgo otológico más común y el oído medio es el sitio anatómico en el que se asientan con mayor frecuencia las lesiones de la enfermedad. Las afecciones del oído en la granulomatosis de Wegener se dividen en: 1) otitis media serosa, 2) otitis media crónica, 3) déficit neurosensorial, 4) vértigo y 5) parálisis del nervio facial con pérdida de la audición. La otitis media serosa y la pérdida de la audición conductiva se observan en 25 y 14% de los pacientes, respectivamente, como formas de aparición de la enfermedad.¹¹⁻¹³ La afección del nervio facial se ha descrito durante la evolución de la misma, aunque es muy raro que se manifieste como síntoma inicial y más aún en la forma de parálisis facial bilateral.¹⁰ La bibliografía mundial reportó 22 casos de parálisis facial unilateral hasta 2001¹¹ y hasta hoy sólo hay ocho publicaciones de parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener.⁹⁻¹⁶

En un artículo publicado por Martínez y su grupo se hace mención que tuvieron dos casos de parálisis facial, uno de ellos bilateral; sin embargo, el reporte de ese caso no se encontró en la bibliografía.

De estos ocho casos reportados en todo el mundo, en seis la parálisis sobrevino en el transcurso de la hospitalización, primero unilateral y posteriormente bilateral^{9-11,14-16} y sólo en dos casos fue bilateral desde el inicio o durante el transcurso de la enfermedad,^{12,13} por lo que el caso comunicado sería el noveno de parálisis facial bilateral secundario a granulomatosis de Wegener y el primero reportado en México. La parálisis del nervio facial se explica por la compresión del nervio a través del oído medio, especialmente en su trayecto por el canal de Falopio cuando éste es dehiscente o debido a la existencia de una vasculitis que afecta los vasos de pequeño calibre del nervio. Esto explica los síntomas otológicos del oído medio (dolor, otitis media serosa, otalgia), debido a que los granulomas se asientan en el hueso temporal y la rinofaringe. La parálisis facial es mucho más rara que el resto de las manifestaciones otológicas, sola o en combinación con discapacidad auditiva y más extraño que sea la primera manifestación de la enfermedad.¹⁷ El diagnóstico diferencial debe incluir sarcoidosis, poliarteritis nodosa, tumores malignos del hueso temporal, faringe y parótida.^{18,19} El diagnóstico de granulomatosis de Wegener debe basarse en los resultados de la toma de biopsia de lesiones sospechosas en rinofaringe, riñón o pulmones. Las biopsias tomadas de tejido sospechoso de la rinofaringe, oído medio y mastoides no hacen el diagnóstico porque los resultados no son concluyentes al reportar lesiones granulomatosas e inflamatorias inespecíficas, como se demuestra en este caso. La existencia de nódulos pulmonares diseminados en ambos hemitórax debe hacer la sospecha diagnóstica. Las biopsias tomadas de las lesiones de pulmón tienen

mayor especificidad y sensibilidad para hacer el diagnóstico que las del oído medio.¹¹ Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) juegan un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad. Se describen tres patrones de ANCA: citoplasmático c-ANCA, perinuclear p-ANCA y atípico.

Estos anticuerpos dañan el endotelio vascular causando necrosis. Los títulos de c-ANCA son positivos sólo en 50% de los casos cuando los síntomas están confinados al oído medio, por lo que es difícil hacer el diagnóstico porque las biopsias tomadas de esta región habitualmente no son concluyentes. Los c-ANCA son sumamente específicos cuando la enfermedad está activa. Los p-ANCA se correlacionan con otros tipos de vasculitis y con glomerulonefritis idiopática; sólo en 10% de los casos son positivos en granulomatosis de Wegener.^{12,14,20,21}

El tratamiento comentado en la bibliografía se basa en la combinación de esteroides y fármacos inmunosupresores cuando hay participación del oído medio y su comienzo es agudo. Finalmente, esta combinación es el tratamiento estandarizado contra la granulomatosis de Wegener. La ciclofosfamida prescrita en combinación con esteroides ayuda a disminuir la dosis de estos últimos, que se administran a dosis altas para controlar la vasculitis, de manera que se denomina a la ciclofosfamida un "economizador de esteroides".^{14,22}

Las concentraciones de ANCA se han utilizado como marcadores para el control y actividad de la enfermedad, así como su remisión posterior al tratamiento médico.²³ Si la enfermedad no es tratada sigue un curso rápidamente fatal y cerca de 82% de los pacientes fallece durante el siguiente año; las principales causas de muerte son: enfermedad renal crónica, sepsis y disfunción multiorgánica después de diagnosticarse, como sucedió en este caso.



CONCLUSIONES

Este caso cobra relevancia debido a que el paciente cursó con parálisis facial bilateral secundaria a granulomatosis de Wegener que es extremadamente rara, y es el noveno caso reportado en la bibliografía mundial y primero en México; tuvo patrón p-ANCA, lo que sólo ocurre en 10% de los casos y también es poco frecuente; al inicio de los síntomas los c-ANCA fueron negativos y la biopsia tomada de la rinofaringe no fue concluyente para el diagnóstico de la enfermedad, como lo refiere la bibliografía.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los doctores Diana Mendoza Elizarráz, oncopatóloga, y Carlos Eutimio Montaña Martínez, neumólogo y cirujano de tórax, en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48-55.
- López RR, García GJ, Campos FJ, Mallo GN, Alende SM. Manifestaciones neurológicas de la granulomatosis de Wegener. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2007;135:913-916.
- Martínez MG, González SF, Plowes HO. Diferencias de presentación entre otitis media supurativa por granulomatosis de Wegener y por micobacterias. Análisis de 11 casos. *An Orl Mex* 2014;59:11-25.
- Nicklasson B, Stangeland N. Wegener's granulomatosis presenting as otitis media. *J Laryngol Otol* 1982;96:277-280.
- Lastra AO, Olvera AA, McDonal VA, Pacheco RM, Gayosso RJ. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009;146:121-129.
- Flores-Suárez F. Granulomatosis de Wegener. En: Vera-Lastra O, Halabe Cherem J, eds. *Vasculitis*. México: Alfíl, 2006;179-187.
- Konaté A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Rivière S, Le Quellec A. Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases. *Rev Med Intern* 2004;25:183-188.
- Beltrán RO, Tona AG. Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primarias. *Reumatol Clin* 2011;7:7-11.
- Preuss SF, Stenner M, Beutner D, Laudes M, Klusmann JP. Fatal course of Wegener's granulomatosis with bilateral otomastoiditis and bilateral facial nerve palsy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008;138:799-800.
- Gómez TA, Tirado ZI, Abrante JA, Ortega FE. Granulomatosis de Wegener causante de parálisis facial y cofosis bilaterales. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:154-156.
- Nikolaou AC, Vlachtsis KC, Daniilidis MA, Petridis DG, Daniilidis IC. Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:198-202.
- Roszkowska A, Morawska KM, Temporale H, Sikorska KM, Kręcicki T. Bilateral facial palsy in rapidly progressive course of Wegener's granulomatosis: A case report. *Case Reports in Otolaryngology* 2013:1-5.
- Morello A, Olmo A, Lopes SO, Biurrun O, et al. Bilateral facial palsy in Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994(Suppl):S521-S524.
- Ferri E, Armato E, Capuzzo P, Cavaleri S, Ianiello F. Early diagnosis of Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial paralysis and bilateral serous otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:379-382.
- Lee JH, Kim KW, Myong NH, Jung JY. Wegener's granulomatosis presenting bilateral otalgia with facial palsy: A case report. *Korean J Audiol* 2013;17:35-37.
- Magliulo G, Parrotto D, Romana AF, Gagliardi S. Acute bilateral facial palsy and Wegener's disease. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2008;139:476-477.
- Drinias V, Florentzson R. Facial palsy and Wegener's granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2004;25:208-212.
- Takagi D, Nakamaru Y, Magachi S, Faruta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112:1684-90.
- Prasad BN, Balasubramanian R. Chronic otitis media and facial paralysis as a presenting feature of Wegener's granulomatosis. *Singapore Med J* 2009;50:e155-e156.
- Wierzbicka M, Puszczewicz M, Bartochowska A, Szyfter W. The otologic manifestation of Wegener's granulomatosis review of contemporary achievements in diagnostics and treatment. *Otolaryngologia Polska* 2012;66:254-258.
- Van der Woode FJ, Rasmussen N, Lobatto S. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-429.
- Takagi D, Nakamura Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112:16984-16990.
- Bibas A, Fahy C, Sneddon I, Bowdler D. Facial paralysis in Wegener's granulomatosis of the middle ear. *Laryngol Otol* 2001;115:304-306.



Quiste hidatídico esplénico causal de várices gástricas

RESUMEN

La hidatidosis o equinococosis quística es una zoonosis causada por el estadio larvario del cestodo *Echinococcus granulosus*. Hay cuatro especies: *granulosus*, *multilocularis* (afección alveolar), *vogeli* (semeja carcinoma hepático fibrolamelar) y *oligarthus* (afecta a felinos). El parásito requiere diferentes hospederos para completar su ciclo vital. Los definitivos son perros y cánidos salvajes, entre los huéspedes intermedios figura el humano. Se comunica el caso de una paciente con quiste hidatídico localizado en el bazo que de manera crónica provocó várices gástricas manifestándose como choque hipovolémico por hemorragia digestiva alta, cuya aparición es extremadamente rara.

Palabras clave: quiste, hidatidosis, várices gástricas, zoonosis.

Jesús García-Acosta¹
César Raúl Aguilar-García²
José Luis Ayala-Monsalvo³
José Alberto Chávez-Martínez⁴

¹Jefe del Servicio de Medicina Interna.

²Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva

³Servicio de Endoscopia Gastrointestinal.

⁴Médico interno de pregrado.

Hospital General de Texcoco Bicentenario Guadalupe Victoria, Instituto de Salud del Estado de México.

Splenic hydatid cyst causing gastric varices

ABSTRACT

Hydatidosis or cystic echinococcosis is a zoonosis caused by the larval stage of the tapeworm *Echinococcus granulosus*. There are four species: *granulosus*, *multilocularis* (alveolar condition), *vogeli* (resembling liver fibrolamellar carcinoma) and *oligarthus* (affects cats). The parasite requires different hosts to complete its life cycle. The final are dogs and wild canids, within the human figure intermediate hosts. This paper reports the case of a female patient with hydatid cyst located in spleen that chronically caused gastric varices presenting as hypovolemic shock due to upper gastrointestinal bleeding whose presentation is extremely rare.

Key words: cyst, hydatid disease, gastric varices, zoonosis.

Recibido: 17 de enero 2015

Aceptado: 9 de junio 2015

Correspondencia

Dr. Jesús García Acosta
Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Texcoco
Francisco Sarabia s/n
56120 Texcoco de Mora, Estado de México
miymc2010@hotmail.com
dr_jg_acosta@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García-Acosta J, Aguilar-García CR, Ayala-Monsalvo JL, Chávez-Martínez JA. Quiste hidatídico esplénico causal de várices gástricas. Med Int Méx 2015;31:782-788.



ANTECEDENTES

La hidatidosis o equinococosis quística es una zoonosis causada por el estadio larvario del cestodo *Echinococcus granulosus*.^{1,2} Hay cuatro especies: *granulosus*, *multilocularis* (afección alveolar), *vogeli* (semeja carcinoma hepático fibrolamellar) y *oligarthrus* (afecta a felinos). El parásito requiere diferentes hospederos para completar su ciclo vital, los definitivos son perros y cánidos salvajes, en los que desarrolla la forma adulta o estrobilar y los huéspedes intermedios son humanos, ganado ovino, caprino, bovino, porcino, guanacos, etc., en los que se desarrolla la fase larvaria o metacestodo.^{1,3-5} El parásito adulto es una tenia blanca hermafrodita de 3 a 7 mm de longitud. Se fija a la mucosa del intestino delgado del huésped definitivo mediante un escólex, su órgano de fijación constituido por cuatro ventosas y una doble corona de ganchos, una grande y una pequeña. El cuerpo o estróbilo se divide en tres a seis proglotides rectangulares, el último grávido es ovoide, de mayor tamaño y contiene 500 a 800 huevos esféricos o elipsoidales de 30-40 μ , con embrión hexacanto (oncósfera o primer estado larval) con membranas y rodeado por una pared gruesa queratinizada y resistente (embróforo) indistinguibles de huevos de otras tenias (ovis, hidatígena).⁶ Son infectantes para huéspedes intermediarios (incluido el hombre) al ser eliminados de heces de perro; son viables 294 días a 7°C, 28 días a 21°C y 10 minutos a 60-100°C. Se diseminan por viento, aves, pisadas de animales, etc. y se dispersan por dípteros y escarabajos coprófagos que actúan como transportadores. Pueden quedar adheridos al pelo y hocico del perro. Cuando los huevos son ingeridos por los huéspedes intermedios llegan al estómago, se libera la oncósfera y penetra en las microvellosidades intestinales pasando al sistema venoso, allí empieza la forma larval; es una zoonosis poco común.

Se comunica el caso de una paciente con quiste hidatídico localizado en el bazo que provocó

hipertensión portal, hemorragia digestiva alta por várices gástricas, además de diversas complicaciones durante su internamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, con antecedente de tabaquismo tres a cuatro cigarrillos al día durante cinco años, cesárea Kerr, convivencia con perros; tres años atrás tuvo un episodio de hemorragia del tubo digestivo alto sin establecer la causa. Se le diagnosticó anemia dos meses antes y recibía tratamiento empírico ingiriendo "gorgojo chino"; un mes antes de su internamiento tuvo otro episodio de hemorragia digestiva alta, nuevamente sin diagnóstico preciso. Ingresó al hospital por hematemesis masiva que causó choque hipovolémico: signos vitales iniciales: 107/51 mmHg, frecuencia cardíaca 128/min, frecuencia respiratoria 22/min. La endoscopia identificó várices gástricas fúndicas siendo un conglomerado varicoso de 3 a 4 mm de diámetro con coágulo adherido que dificultó la visualización del sitio de sangrado (Figura 1).

Se colocó sonda de balones inflado gástrico a 500 cc y esofágico desinflado; por persistencia del sangrado y estado de choque se decidió ventilación mecánica bajo sedación y se colocó catéter central yugular posterior, ameritó 10 concentrados eritrocitarios. El ultrasonido abdominal mostró un aparente quiste simple dependiente del bazo. Posteriormente la tomografía axial computada abdominal confirmó quiste con imagen septada sospechosa de quiste hidatídico (Figura 2), por lo que se solicitaron estudios coproparasitológicos que evidenciaron huevos de *Echinococcus granulosus* y *Endolimax nana*. Se retiró la ventilación mecánica y la paciente se extubó con éxito. Se realizó endoscopia de control sin sangrado. Tras 48 horas de extubada la paciente inició con fiebre, disnea, estertores crepitantes por lo que diagnosticó neumonía nosocomial; se confirmó *Klebsiella pneumoniae* en secreción traqueal, en el hemocultivo se aisló *E.*



Figura 1. Várices gástricas.

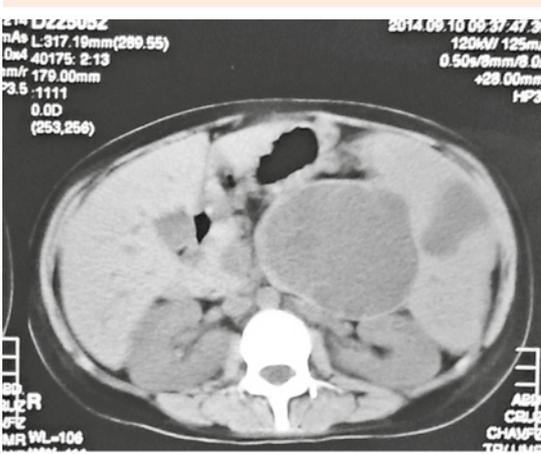


Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen que muestra quiste hidatídico en el bazo.

coli sensible a cefalosporinas, carbapenémicos y aminoglucósidos. En cultivo de catéter periférico se identificó *S. aureus*. Se inició albendazol a 15 mg/kg para tratar la equinocosis. Estudios de laboratorio: glucosa 162 mg/dL, BUN 19 mg/dL, urea 43 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, AST 14 U, ALT 20 U, Na 135 mmo/L, K 3.7 mmo/L, Cl 106 mmo/L, leucocitos 10,000 mm³, neutrófilos 7,100 mm³, hemoglobina 2.2 g/dL, VCM 76, concentración de hemoglobina corpuscular

media 27, plaq 31,000 mm³, TP 15.9 seg, TPT 33.1 seg, INR 1.27. Gasometría: pH 7.38, pCO₂ 26, pO₂ 85, HCO₃ 15, Sat 96%. Se realizó un segundo ultrasonido con reporte de lesión quística hidatiforme de causa parasitaria y compresión del sistema porta con aumento de la velocidad de la arteria hepática de manera compensatoria, esplenomegalia y colelitiasis (Figura 3).

Se decidió dar tratamiento quirúrgico y la paciente se sometió a laparotomía exploradora, se observó esplenomegalia, ingurgitación de arterias gástrica izquierda, gastroepiploicas y esplénica; se realizó maniobra de Smith para abordar transcavidad y se encontró un quiste de 25 x 20 cm, fijo; se realizó cistectomía con ligadura de vasos. El contenido líquido quístico fue de aspecto espeso y turbio. La pared del quiste era gruesa con tres membranas (Figura 4).

Se suturó y se dejaron drenajes. La evolución posquirúrgica fue tórpida con disfonía (complicación posintubaciones), distensión y dolor abdominal, aumento del material serohemático por drenajes; un nuevo ultrasonido corroboró

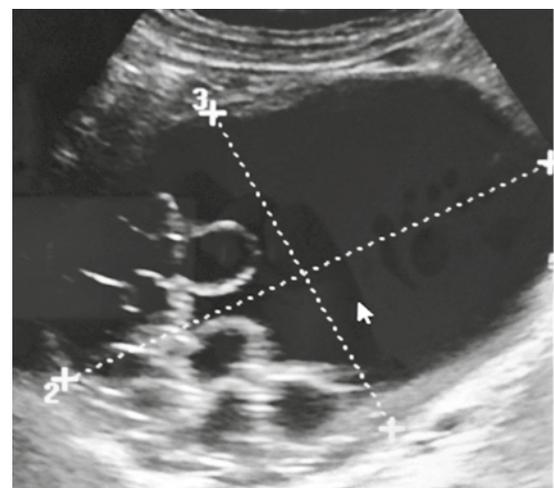


Figura 3. Ultrasonido que muestra quiste hidatídico con imagen de racimo de uvas.

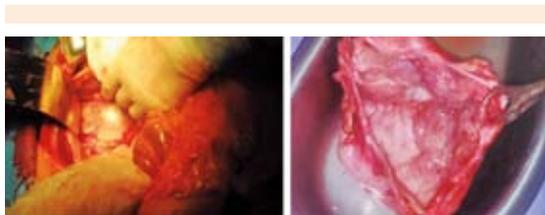


Figura 4. Quiste hidatídico esplénico en laparotomía exploradora.

líquido libre intraabdominal y los estudios paraclínicos corroboraron trombocitosis reactiva de 1,159,000 por lo que se sometió a nueva laparotomía exploradora en la que se obtuvieron 1,500 cc de líquido libre en cavidad achocolatado, esplenectomía con bazo de 25 x 15 cm con infarto de 60% e infiltrado marmóreo (Figura 5). En cultivos transoperatorios se identificó *E. coli* y *Acinetobacter baumannii* multirresistente. La paciente evolucionó a la mejoría y egresó en buenas condiciones tras 30 días de internamiento.

DISCUSIÓN

La forma larvaria, metacestodo o hidátide, que es la forma infectante en el huésped intermediario, aumenta de volumen y forma protoescolices, vesículas prolíferas, escolices y ganchos, lo que se llama arenilla hidatídica; por fuera del órgano



Figura 5. Infarto esplénico.

parasitado se forma, por inflamación, una membrana periquística o adventicia; la hidátide más la adventicia conforman el quiste hidatídico. El ser humano se infecta al tomar agua o alimentos contaminados con huevos o por contacto estrecho con perros; por ello, se produce la infección en la infancia. Al igual que en el ganado, en el intestino delgado se produce disolución de la cubierta de los huevos y se liberan embriones que atraviesan la mucosa intestinal y pasan a la circulación portal hasta llegar al hígado (59-79%), pulmón (15-27%), cerebro (1-2%), riñón (3%), hueso (1-4%) y rara vez en el bazo. Los quistes crecen según el órgano afectado. En el hígado crecen lento, en el pulmón crecen rápido (1 cm/año).^{2,7,8} No se transmiten de persona a persona ni entre huéspedes intermediarios. Cuando los quistes se rompen espontáneamente, por traumatismo o cirugía pueden provocar siembra y formación de nuevos quistes (hidatidosis secundaria), se infectan o causan abdomen agudo y reacción anafiláctica. Los quistes hepáticos pueden permanecer asintomáticos durante años o causar un tumor doloroso en el hipocondrio derecho, náusea, vómito, dispepsia; si abren a la vía biliar hay ictericia obstructiva con o sin colangitis. Los quistes hidatídicos pulmonares se diagnostican incidentalmente con radiografía de tórax o los pacientes llegan por dolor torácico, tos crónica, disnea, fiebre, broncoespasmo, hemoptisis. Puede haber neumonías periquísticas por compresión del parénquima pulmonar y de bronquios periquísticos. Puede haber vómita por eliminación del contenido del quiste por accesos de tos, con expectoración de membranas, como clara de huevo y líquido salado y transparente.^{4,9}

Diagnóstico serológico: ELISA IgG (sensibilidad 94-98%, especificidad 88-99%, falsos positivos 3%, prueba serológica de elección). El Western Blot confirma (sensibilidad 91%, especificidad 95%), hemaglutinación indirecta. La fuente de antígenos más importante para el inmunodiagnóstico es el líquido hidatídico, destacan Ag5 y AgB. Pueden ser negativas si no se produce

salida de inmunógenos al torrente sanguíneo o complejos Ag-Ac.^{1,2,7} Hay 10 tipos genéticamente distintos (G1-10) asociados con diferentes animales. La mayor parte de hidatidosis humana es por cepa ovina (G1). *BH*: eosinofilia 20-40% asociada con ruptura reciente del quiste.⁷ Ultrasonido: localización hepática sensibilidad 100%, especificidad 96-97%; además, se establece estadio del quiste con base en alteraciones estructurales. También se usa para seguimiento y guiar la punción. TAC: la densidad del quiste hidatídico es de 10-40 UH. Sensibilidad de 90 a 95%.⁵

Clasificación ecográfica de Gharbi

Tipo I: univesicular, con membrana hiperecogénica y contenido líquido homogéneo (anecogénico). Diagnóstico diferencial: quistes simples.

Tipo II: univesicular con desprendimiento de membrana y contenido líquido homogéneo. Expresan sufrimiento parasitario. Fértiles. Diferencial con cistoadenoma hepático.

Tipo III: multivesicular, en panal de abeja o rueda de carro. Fértil. Abren a vía biliar.

Tipo IV: heterogéneo. Sólido, con o sin calcificaciones. En regresión. Diferencial neohepáticas.

Tipo V: lesión sólida: hiperecogénica con sombra acústica posterior. Calcificados inactivos. Diferencial con hemangiomas.

Clasificación ecográfica de la Organización Mundial de la Salud

CL: quiste de características inespecíficas. Unilocular, pared no visible y contenido líquido homogéneo anecogénico. Indistinguible del quiste simple. Fértil.

CE1: tipo I Gharbi.

CE2: tipo II Gharbi.

CE3: tipo III Gharbi.

CE4: tipo IV Gharbi.

CE5: tipo V Gharbi.¹⁰

Radiografía de tórax: con aire pericuticular: signo del menisco. Si el aire penetra al interior del quiste y hay pérdida de líquido por ruptura de la membrana cuticular, se observa una imagen de doble arco. Con la evacuación parcial del contenido de la hidátide y la entrada de aire aparece un nivel líquido horizontal con membranas flotando: signo del camalote. El quiste pulmonar sin líquido y con colapso de la adventicia crea una imagen poligonal, irregular: signo de membrana encarcelada o Mochio.^{1,4} En el estudio microscópico se ven protoescólices, restos de membranas.

En términos anatomopatológicos se clasifican en tres tipos:

I: estructura quística con tres capas y líquido trasudado antigénico.

II: se desarrollan vesículas hijas en el interior del quiste.

III: muerto, calcificado, inerte.

Tratamiento quirúrgico

Los objetivos son erradicar el parásito, evitar recidiva y disminuir la morbilidad y la mortalidad. Indicado en quiste pulmonar y en hepáticos sintomáticos complicados o no de cualquier tamaño y en asintomáticos de más de 5-7 cm. En caso de hidatidosis esplénica se recomienda esplenectomía, aunque se menciona cirugía conservadora en edades pediátricas.⁴ La cirugía mínimamente invasiva mejora la recuperación posquirúrgica con laparoscopia, toracoscopia o PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración). Se colocan compresas con agua oxigenada alrededor del quiste hidatídico, se punciona y



extrae líquido, se impregna con solución salina hipertónica 30% o formalina, se hace una fenestración retirando la porción de la pared más prominente para realizar la extracción completa de las membranas. Si hay hidátides hijas se extirpa la adventicia. Si mide menos de 5 cm se puede intentar realizar punción percutánea con evacuación y esterilización, pero se expone a diseminación de protoescolices por la aguja.^{1,2,3,8}

Tratamiento médico

El albendazol es el fármaco que más se prescribe en el tratamiento de la hidatidosis humana. Este medicamento impide que el parásito utilice la glucosa provocando disminución de la energía y, por ende, su muerte, lo que permite su reabsorción por los tejidos y en el caso de siembras masivas con quistes grandes, favorece el tratamiento quirúrgico por cuanto disminuye considerablemente el riesgo de una nueva siembra. Está indicado en sujetos asintomáticos y como profilaxis prequirúrgica. Los quistes más pequeños y con paredes finas tienen mejor respuesta. La dosis es de 10-15 mg/kg/d en dos tomas posprandiales (lo que mejora la absorción) durante tres a seis meses. Se hace ultrasonido de control a 1, 3, 6 y 12 meses. Los efectos secundarios son: intolerancia gastrointestinal, elevación de las transaminasas hepáticas y depresión medular (suspender si aumentan tres veces las enzimas hepáticas y hay leucopenia menor a 3,000). No está indicado en el embarazo. Luego del primer mes de tratamiento hay cambios morfológicos y con menos frecuencia disminución del tamaño del quiste. En el caso de recurrencia o no respuesta tras tres meses, debe darse un segundo ciclo con albendazol. De manera prequirúrgica se administra 30 días antes y 60 posteriores. En ruptura de quiste hepático o esplénico a la cavidad abdominal se recomienda prescribir albendazol.

La segunda opción es praziquantel 50 mg/kg cinco días a la semana durante tres a ocho sema-

nas y posteriormente una vez cada dos semanas durante uno a dos meses. Se proponen 40 mg/kg/sem con albendazol. La dosis de 25 mg/kg/d durante un mes antes de la cirugía genera inviabilidad de protoescolices (con albendazol). Las concentraciones plasmáticas de metabolitos de albendazol (sulfóxido) aumentan 4.5 veces si se administra al mismo tiempo que praziquantel, pero aumentan los efectos adversos.⁶

Prevención

Desparasitación de perros con praziquantel 5 mg/kg, dosis única cada 40-45 días en áreas de alta transmisión. La eficacia es del 100%, pero no mata los huevos. También es ideal evitar la infección de huéspedes intermediarios.

No podemos establecer una relación causal entre el consumo del gorgojo chino por parte de la paciente y su hidatidosis porque la formación de un quiste hidatídico es lenta (1 cm/año) y el consumo del mismo fue hasta hace dos meses. Lo anterior es independiente de que ese escarabajo pudiese ser portador de huevos de *E. granulosus*, lo que no se ha establecido. La paciente no debe tener huevos de *Echinococcus* porque sólo los cánidos son huéspedes definitivos y tienen fase estrobilar que libera huevos y, en teoría, el ser humano, al ser huésped intermediario, no debe liberar huevos; quizá podemos explicar lo anterior en el hecho de que los huevos de *Echinococcus granulosus* son indistinguibles de los de otras tenias y la paciente estaba multiparasitada, porque también se identificaron huevos de *Hymenolepis nana*. De acuerdo con la bibliografía, debió realizarse esplenectomía desde el inicio. La hidatidosis esplénica puede manifestarse como foco único o como afectación sincrónica (generalmente del hígado y del pulmón); la localización esplénica primaria es inusual y representa sólo 1 a 2% de todas las formas.¹¹ Por último, la hipertensión portal fue por compresión y, una vez extirpado el quiste, la tortuosidad vascular y el tamaño del bazo

disminuyeron, después de la esplenectomía no hubo datos de hipertensión portal.

REFERENCIAS

1. Moral M, editora. Enfermedades infecciosas. Hidatidosis. Diagnóstico de hidatidosis. Guía para el Equipo de Salud. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. República Argentina, 2012. Versión electrónica.
2. Orea MJG, Pérez CM, Contreras VR, Breton MJ. Un caso de quiste hidatídico por *Echinococcus granulosus* en Puebla, México, tratado con éxito por cirugía. Rev Gastroenterol Mex 2013;78:116-119.
3. Miranda LR, Merchak AA, Ferrier P, Villaroel A, Edding O. Quiste hidatídico cardiopericárdico: presentación de dos casos clínicos. Rev Chil Radiol 2002;8:123-126.
4. Gómez G, Córdoba E, Córdoba A. Quiste hidatídico hepático. Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:183-186.
5. Galindo F, Sánchez A. Hidatidosis hepática. Cirugía Digestiva 2009;IV:1-16.
6. Insaurralde JM, Dozdor LA, Joerin VN, Bres SA. Hidatidosis. Rev de Posgrado Via Cátedra Med 2007;167:29-33.
7. Pinto GPP. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis hepática. Rev Chilena de Cirugía 2008;60:561-566.
8. Valenzuela RM, Navarrete AM, Soto FA. Quiste hidatídico. Presentación de un caso clínico. Rev Mex Cir Pediatr 2010;17:38-43.
9. Vera MG, Venturelli MF, Ramírez TJ, Venturelli LA. Hidatidosis humana. Cuad Cir 2003;17:88-94.
10. Uribarren BT. Hidatidosis o quiste hidatídico o equinococosis. Departamento de Microbiología y Parasitología. Recursos en Parasitología. Universidad Nacional Autónoma de México, vista en: www.facmed.unam.mx/deptos./microbiologia (consultado el 8 de enero 2015).
11. Llatas J, Frisancho O, Vasquez G. Quiste hidatídico primario de bazo. Rev Gastroenterol Perú 2010;30:224-227.



Manuel Ramiro H

Danilo Kiš

Lección de anatomía

Acantilado. Barcelona 2013

Compré este libro a principios de 2014 por haber sido nombrado el mejor libro de ensayo traducido, en 2013, por varios críticos, entre ellos los De babelia, el suplemento cultural de El País. Sin embargo, lo dejé sin leer todo este tiempo sin muchas explicaciones lógicas, quizá me intimidó el hecho de ser de Acantilado, casi siempre libros difíciles, la portada que es muy impresionante y a la primera ojeada y hojeada me pareció muy complejo. Sin embargo, me decidí a leerlo hace unos días y quedé absolutamente deslumbrado. Kiš fue un escritor yugoeslavo, cuando Yugoslavia estaba reunida en un solo país. Nació en Subótica en 1935, ahora Serbia, y fue de las primeras generaciones egresadas en Belgrado en la posguerra, tuvo unos principios muy alentadores con tres o cuatro novelas de mucho éxito de público y de crítica; sin embargo, en 1976 publicó *Una tumba para Boris Davidovich*, que es un relato sofisticado de la muerte de su padre en un campo de exterminio nazi y la existencia de diferentes tipos de reclusión, *Gulash*, en la Yugoslavia comunista de la posguerra. Los diferentes mecanismos de la komuna eligieron, para desprestigiar al libro y a su autor, que en una primera instancia había sido muy bien recibido inclusive en otros sitios de Europa, acusarlo de plagio y las acusaciones las hicieron a través de la prensa, lo que hizo que el escándalo adquiriera tintes catastróficos en el Belgrado de la época. Lo acusaban de haber plagiado muchos autores, entre otros a Borges y a Flaubert, copiando su estilo según ellos de manera descararada, y terminaban por decir que se mentía en los datos del relato por su origen judío. Tuvo que salir de Yugoslavia refugiándose

en París. Escribió *Lecciones de anatomía* como una defensa a su escrito logrando un ejercicio intelectual muy sofisticado acerca de la originalidad, las metáforas y la verdad, convenciendo de ello a todo el mundo, excepto a la prensa de su país en donde siguió siendo acusado de plagio y mitómano hasta el final. Muere en París en 1989, donde escribió el resto de su obra. Llamó al libro *Lección de anatomía* porque la pintura más famosa de Rembrandt, *La lección del Dr. Tulp*, significaba la precisión de la disección y era lo que quería realizar en su libro de defensa emblemático; quizá también lo hizo porque con el mismo tema existen varias otras obras muy famosas, una del mismo Rembrandt que menos precisa y luminosa es mucho más dramática, la de *La lección de anatomía de Jan Deyman*, que es la portada del libro y que fue escogida por Kiš para su libro. Existen varias otras obras maestras acerca del tema y con el mismo título, destaco las obras con el mismo nombre. *Lección de anatomía*, de Jan van Neck, del Dr. Frederick Ruysch, que muestra la disección de un recién nacido aún unido a la placenta y un esqueleto infantil. La obra de Pieter van Mierenld, la lección de William van der Meer que muestra una disección abdominal. Muy interesante es también la *Lección de osteología del Dr. Sebastiaen Egbertsz*, pintada por Nicolaes Eliaszoone Pickenoy y muy bella es la obra de Cornelis Troost, la *Lección de anatomía del Dr. Willem Röell*, que muestra una disección de rodilla.

El título y la portada de la obra de Kiš quizá están escogidos para resaltar su decisión de hacer una disección cuidadosa del problema, pero, además, porque del mismo tema se pueden lograr obras maestras diferentes. En la Revista Médica de Chile apareció un escrito acerca de las diversas obras del mismo tema.¹ Como mues-

tra de que no siempre existe plagio en el uso de ciertas frases, oraciones o párrafos, muestro que Marta Sanz publicó con el mismo título, *Lección de anatomía*, una obra autobiográfica en el que disecciona o intenta diseccionar ciertas etapas de su vida.²

Lección de anatomía de Danilo Kiš es la muestra de la necesidad del compromiso de defender

la originalidad de una obra aún de manera póstuma.

REFERENCIAS

1. Rosler R, Young P. La lección de anatomía del Dr. Nicolaes Tulp: el comienzo de una utopía médica. *Rev Med Chile* 2011;139:535-541.
2. Sanz M. *Lección de anatomía*. Anagrama: Barcelona, 2014.



Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado de un dispositivo de almacenamiento (USB o CD-RWD) 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).
Además, los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y 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, edi-

toriales, 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 trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes.

Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se 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

Agreless®

Clopidogrel

AGRELESS® CLOPIDOGREL. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Forma farmacéutica: Tableta. Fórmula: Cada tableta contiene: Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel. Excipiente c.p. 1 tableta. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antiagregante Plaquetario. Indicado en prevención de eventos vasculares de origen isquémico, en pacientes con historia de enfermedad aterosclerosa sintomática documentada (infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica o enfermedad arterial periférica establecida). Síndrome coronario agudo (SCA): En pacientes con síndrome coronario agudo: angina inestable o infarto no Q (subendocárdico). Indicado en: prevención de eventos isquémicos recurrentes (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica y muerte cardiovascular), en adición a la terapia estándar que incluye ácido acetilsalicílico (AAS). Intervención coronaria percutánea (ICP): Este indicado en la prevención de eventos isquémicos recurrentes después de una ICP, con o sin colocación de Stent, en adición a la terapia estándar que incluye ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel. CONTRAINDICACIONES: El clopidogrel está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula. El Clopidogrel está contraindicado en aquellos pacientes con sangrado clínicamente significativo. El Clopidogrel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y durante la lactancia materna. PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente requiera cirugía programada y no se deseara efecto antiplaquetario, Clopidogrel deberá ser discontinuado 7 días antes de la cirugía. Se debe advertir al paciente que, mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración de lo habitual. El paciente deberá informar al médico o a su odontólogo que está en tratamiento con Clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica, o si presenta algún sangrado más prolongado de lo habitual. El clopidogrel deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar débitos hemorrágicos. Cuando se presenten síntomas o exista alguna sospecha de sangrado o efectos hematológicos indeseables, debe realizarse oportunamente evaluaciones y conteos de células sanguíneas y/u otros estudios apropiados. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con propensión a sangrados particularmente: gastrointestinales e intracraqueales. Raramente se ha reportado púrpura trombocitopenia trombocítica (PTT) con el uso de clopidogrel algunas semanas después de una corte exposición, caracterizada por: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y puede estar asociada con datos neurológicos, distorsión renal o fiebre. La PTT es una condición que requiere rápido tratamiento. La experiencia con Clopidogrel en pacientes con distorsión renal severa es limitada. Por lo tanto debe emplearse con la precaución en estos pacientes. La seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel con warfarina no se ha establecido, puede incrementar la intensidad de los sangrados, por lo que esta combinación debe usarse con precaución. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Embarazo: En humanos no existen estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo. Se han realizado estudios de producción en ratas con dosis de Clopidogrel de 500 mg/kg/día y en conejos con dosis hasta de 300 mg/kg/día, dichos estudios no han evidenciado ningún efecto en fertilidad o desarrollo. En consecuencia, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, el clopidogrel solamente se utilizara durante el embarazo si a criterio del médico resulta claramente necesario. Lactancia: Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el Clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y en virtud del potencial de reacciones adversas serias en el lactante, se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de su empleo en menores de 18 años no se ha establecido. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Los eventos adversos con clopidogrel en general son leves y transitorios y en relación a la dosis. En general Clopidogrel es bien tolerado; en estudios clínicos controlados se encontraron las siguientes reacciones secundarias y efectos adversos. Trastornos hemorrágicos: La incidencia global de sangrado es la misma para Clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) 9.3%; la incidencia de casos graves fue de 1.4% para Clopidogrel y 1.6 para AAS. Hemorragia gastrointestinal: Con el uso de Clopidogrel, 2.0%; con el uso de AAS, 2.7%. Hemorragia intracraqueal: Clopidogrel 0.4%, AAS 0.5%. Hematológicos: El clopidogrel no se asocia con un incremento en la incidencia de neutropenia y trombocitopenia comparado con AAS. Reacciones gastrointestinales: Los eventos gastrointestinales se han presentado con baja incidencia, siendo los más comunes dolor abdominal, dispepsia, gases y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y/o duodenales es menos frecuente que con ácido acetilsalicílico. La diarrea fue el efecto adverso más común. Exantema: Se reportan más episodios en el grupo de Clopidogrel (4.2 %) comparados con los pacientes tratados con ASA (3.5%). Trastornos del sistema nervioso central y periférico: La incidencia de ostealea, mareos, vértigos y parestesia es significativamente menor en pacientes con Clopidogrel (22.3%) vs AAS (23.8 %). Experiencia poscomercialización: Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad principalmente cutáneas: rash maculopapular, o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema. Asimismo, muy raramente se han reportado casos de broncoespasmo, reacciones anafilácticas, fiebre, artralgia o artritis, confusión, alucinaciones, alteraciones en el gusto, pruebas anormales de función renal o hepática. Los trastornos hematológicos se han presentado muy raramente, así como tampoco se han reportado casos serios de hemorragia en piel, miocitos, sépticos, conjuntiva, retina, oído, sangrado del tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y de heridas quirúrgicas. Los casos de sangrado con deslucida fatal (hemorragias intracraqueales, gastrointestinal o retroperitoneal) también son raros. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Inhibidor de glicoproteínas IIb/IIIa: Es posible la interacción farmacodinámica entre Clopidogrel y los inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, por lo tanto la administración concomitante de estos productos debe usarse con precaución. Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica el efecto de Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel sí potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante 24 horas, no incremento significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingestión de Clopidogrel. Heparina: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no modifica el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producida por clopidogrel. Sin embargo la seguridad de esta combinación no ha sido establecida y en caso de llevarse a cabo deberá vigilarse estrechamente al paciente. Trombolíticos: Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel, activador de plasminógeno y heparina en pacientes con infarto miocárdico reciente. La frecuencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administró heparina y activador de plasminógeno simultáneamente con ácido acetilsalicílico. Warfarina: La seguridad de la coadministración de Clopidogrel con warfarina no se ha establecido; en consecuencia, la administración de estos anticoagulantes orales deberá realizarse con precaución. Antifibrinolíticos no esteroideos (AINES): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrando conjuntamente clopidogrel y Naproxeno, observándose un incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución. No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar Clopidogrel con atenolol, mifepristona o amoxicilina. La actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fencarbitol, omeprazol o estrógenos. Información procedente de estudios realizados en microsomas de hepatocitos humanos indican que clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas (CYP2C19) del citocromo P-450. Esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenitoína y toluamida, fluvastatina o AINES que son metabolizados por CYP2C19. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): El uso concomitante de Clopidogrel y Omeprazol debido a la coadministración puede resultar en reducciones significativas en los niveles de metabolitos activos de clopidogrel y la actividad antiplaquetaria. Los pacientes con riesgo de ataques cardíacos o derrames cerebrales, a los cuales se les administra clopidogrel para prevenir los coágulos de sangre, no tendrán un completo efecto de anti-coagulación si también toman Omeprazol. Respecto a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) clase de fármacos, esta recomendación sólo se aplica a Omeprazol y no a todos los IBP. No todos los IBP tienen el mismo efecto inhibitorio sobre la enzima CYP2C19, que es crucial para la conversión de clopidogrel en su forma activa. Pantoprazol puede ser una alternativa PPI para su consideración. Se trata de un inhibidor débil de la CYP2C19 y tiene menos efecto sobre la actividad farmacológica de clopidogrel de Omeprazol. En estudios clínicos se han administrado en forma concomitante fármacos como: Diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, cabo antagonistas, antilesterolínicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucemiantes orales y Anticoagulantes, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: El Clopidogrel no evidenció efectos carcinogénicos cuando fue administrado en ratones durante 78 semanas y en ratas durante 104 semanas en dosis superiores a 77 mg/kg/día. El Clopidogrel no demostró genotoxicidad en las siguientes pruebas in vitro: Prueba de Ames, prueba de reparación de DNA en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chino y análisis de cromosomas en metafase en linfocitos humanos y en una prueba in vivo. Prueba de micronúcleos por vía oral en ratón. Se observó que Clopidogrel no represento efecto alguno sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 400 mg/kg/día. Administrando dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y de hasta 300 mg/kg/día en conejos, se observó que el Clopidogrel no tuvo efecto teratogénico. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Dosis oral de Clopidogrel según la indicación: Antiagregante Plaquetario: Una tableta de 75 mg al día. Síndrome coronario agudo (SCA): Primer día dosis de inicio, Clopidogrel 300 mg (cuatro tabletas de 75 mg) al día, posteriormente 75 mg al día en adición a la terapia estándar, incluyendo ácido acetilsalicílico (AAS, 75-325 mg al día). Intervención coronaria percutánea (ICP) con o sin colocación de Stent: Puede iniciar la administración de clopidogrel en cualquier momento antes del procedimiento, recomendándose por lo menos 5 horas antes de la intervención, con la siguiente dosis: primer día de tratamiento (dosis de inicio), previa a la intervención, Clopidogrel 300 mg al día (cuatro tabletas de 75 mg), posteriormente continuar con 75-325 mg al día. En caso necesario, puede iniciar el tratamiento con clopidogrel en las primeras horas posteriores a la ICP, siguiendo el mismo esquema. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Ha sido reportado un caso de sobredosificación deliberada de Clopidogrel en una mujer de 34 años que ingirió 1,050 mg, no hubo efectos adversos ni se aplicó terapia específica alguna y la paciente se recuperó sin secuelas. En voluntarios sanos se han administrado hasta 300 mg de clopidogrel sin aparición de reacciones adversas; en dichos sujetos, el tiempo de sangrado estaba prolongado por un factor de 1.7, el cual es idéntico al observado con la dosis terapéutica de 75 mg/día. En caso de emergencia que requiera revertir de manera aguda al efecto de Clopidogrel, se debe considerar la transfusión plaquetaria. PRESENTACIONES: Caja con frasco etiquetado con 14, 28 tabletas de 75 mg e Instructivo. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. Léase instructivo anexo. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use durante la lactancia. El empleo de este medicamento durante el embarazo, queda bajo responsabilidad del médico. Contiene un disolvente NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase. Este producto contiene Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas. Hecho en México por: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. Dr. Roberto Michel No. 2520, Col. Alamo Industrial, C.P. 44490, Guadalupe, Jalisco, México. Venta Marca Comercial: AGRELESS®. DISTRIBUIDOR POR: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V. Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez, C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México. REGISTRO No.: 303M2011 SSA IV. Autorización No. Información para Prescribir realizada de acuerdo a lo estipulado en el artículo 42 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad (Última reforma publicada DOF del 19 de Enero del 2012).

Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Simeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA

LACTANCIA

Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tópica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda.

Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento.

Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos.

PRESENTACIONES

Caja con 14, 28, 42 ó 56 cápsulas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 425M2014 SSA IV

IPP. No. 143300404M0081

© Marca registrada

Aviso SSA 153300202C6929

Italmex
P H A R M A



Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona

Los días...

son como las noches...
sin síntomas del SII.

La mejor
combinación

al mejor precio.



Fase de mantenimiento:
1 cápsula 2 veces al día.

Fase Aguda:
1 cápsula 3 veces al día.

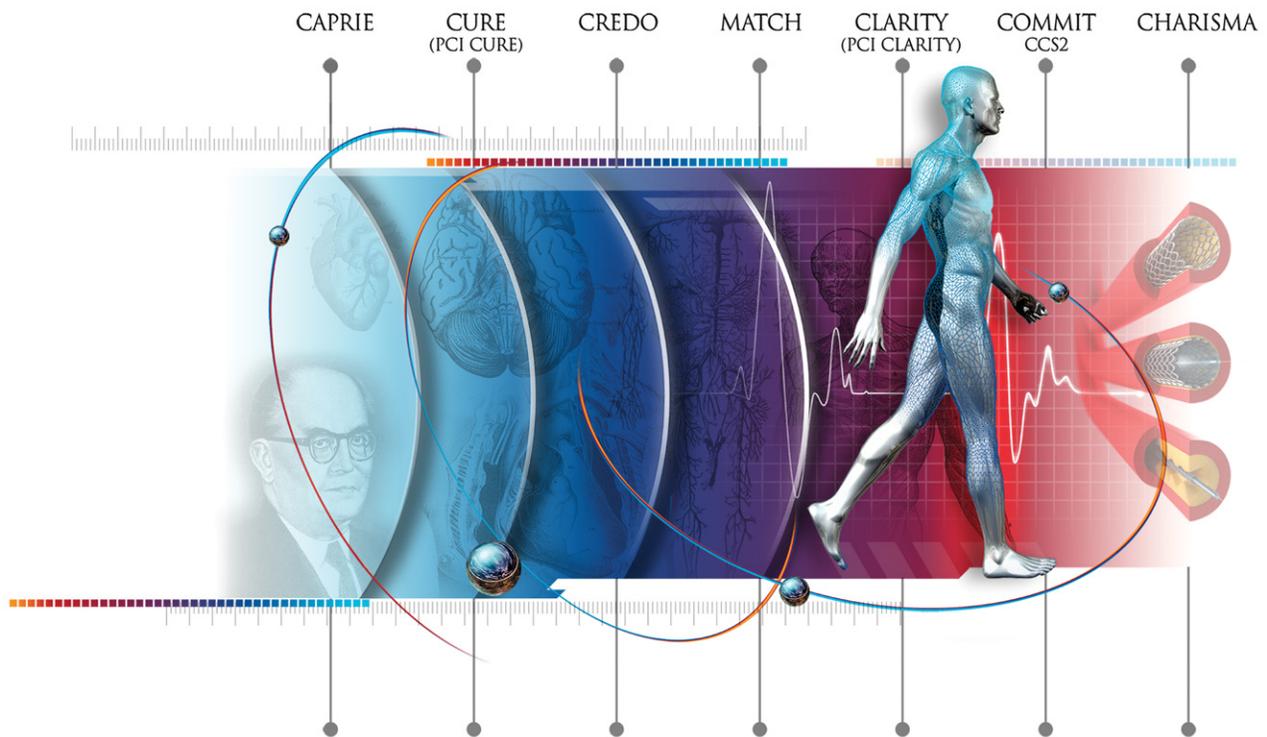
Cápsulas de
gelatina blanda

Italmex
P H A R M A

EN ENFERMEDAD PANVASCULAR,
PARA PREVENCIÓN SECUNDARIA



Circulación sin obstáculos



No. de Reg. 303M2011 SSA IV

Presentaciones

Caja con frasco con
14 y 28 tabletas de **75 mg**

