

**EDITORIAL**

- 603 Neuroética. Determinismo contra libre albedrío**  
*Manuel Ramiro H, J Cruz A*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 607 Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide**  
*Ulises Mercado, Bibiana Barbosa*
- 612 Eficacia de benzodiazepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica**  
*Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Dalila Huerta-Vargas, Diana Gabriela Ruiz-Dangu*
- 620 Correlación entre las concentraciones de ácido úrico y disfunción vascular en adultos jóvenes**  
*Alberto F Rubio-Guerra, Herlinda Morales-López, Ana Karen Garro-Almendaro, María Isabel Portillo-Muñoz, Montserrat B Durán-Salgado, José Juan Lozano-Nuevo*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 625 Ventilación con liberación de presión de la vía aérea. Conceptos actuales**  
*Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambriz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper*
- 640 Pericarditis recurrente idiopática**  
*María José Ortega-Chavarría, Erika Salinas-Lezama, Berenice Vicente-Hernández, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 646 Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch**  
*Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Li Pedro Méndez-Rubio, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, Verónica Calyeca-Sánchez*
- 661 Control glucémico perioperatorio: su importancia y relación con complicaciones posquirúrgicas**  
*Pedro Gómez-Romero, Ricardo Cabrera-Jardines, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- 668 Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica**  
*Alberto Lifshitz, José Halabe, Luis Jasso, Alberto Frati, Carlos Alva, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, Ricardo Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes, Antonio Soda, Emma Verástegui, Julio Sotelo*

**CASOS CLÍNICOS**

- 671 Síndrome de discinesia vesicular**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Emmanuel Solís-Ayala*
- 676 Mola parcial con producto vivo**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Yareni Pérez-Lozano*
- 679 Coexistencia de vitíligo, artritis reumatoide y tiroiditis autoinmunitaria en el síndrome autoinmunitario múltiple**  
*Ulises Mercado*
- 682 Síndrome de Guillain-Barré como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico**  
*Juan Antonio Pérez-García, Martín Sáenz-Castro, Luis M González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Sebastián Gutiérrez-Casillas, Gustavo Casas-Aparicio, Érik Ramiro-Guerrero, Zaira Medina-López, Omar Martínez-Mijangos, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 688 Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas**  
*Jorge Carriel-Mancilla, María de los Ángeles Lozano-Parras, Elpidio Calvo-Manuel, Carlos Suárez-Acosta*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 694 Ida y vuelta. La vida de Jorge Semprún**  
*Manuel Ramiro H*
- 696 Regreso a Ítaca**  
*Manuel Ramiro H*
- 697 Tomochic. Escuchar con los ojos**  
*J Cruz A*

**NUEVO**



**neocholal-s<sup>®</sup>**  
*Silybum marianum*

**Silibina con nanotecnología fitosomal<sup>1</sup>**

**Complejo Silibina + Fosfatidilcolina  
que brinda un aporte estandarizado  
de Silibina por dosis.<sup>2</sup>**

**El hepatoprotector con doble  
mecanismo de acción y alta  
biodisponibilidad<sup>3</sup>**



**Cápsulas de  
gelatina blanda**



**Italmex**  
P H A R M A

# Thioctacid<sup>®</sup> 600 HR

Acido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función  
del nervio periférico

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tioctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tioctico: 600 mg

Excipiente cpb 1 tableta

Thioctacid® 600 HR  
ÁCIDO TIOCTICO



**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.** Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiopatogénico y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tioctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tioctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido  $\alpha$ -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tioctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tioctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tioctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.** **Farmacodinamia.** La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tioctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tioctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tioctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tioctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tioctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas via fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tioctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 ml/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47  $\mu$ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tioctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tioctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tioctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4  $\mu$ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tioctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitoxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tioctico o cualquiera de los componentes de la formulación. Niños y adolescentes. No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES Advertencias y precauciones especiales para su uso.** El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tioctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

**GÉNERO** Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR o 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tioctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tioctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica. El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosisificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tioctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tioctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tioctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN Thioctacid 600® HR. - ORAL** Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 o 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotora) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. Thioctacid® 600 HR deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tioctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACION DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar Thioctacid® 600 HR como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de Thioctacid® 600 HR durante, por lo menos, 3 meses. **DURACION DE LA ADMINISTRACIÓN** Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con Thioctacid® 600 T deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con Thioctacid® 600 T por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día<sup>2</sup>, media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP, et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tioctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tioctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rabdomiolisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodilísis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tioctico no han sido confirmados.

## 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

## 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C y en un lugar seco. Protéjase de la luz

## 17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:  
MEDA Manufacturing GmbH  
Neurather Ring 1  
51063 Köln  
Alemania

Para:  
MEDA Pharma GmbH & Co. KG.  
Benzstrasse 1,  
61352 Bad Homburg  
Alemania

Distribuido por:  
Bayer de México, S.A. de C.V.  
Carr. México-Toluca Km 52.5  
C.P. 52000, Lerma, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA  
Reg. No. 594M2004 SSA IV



El **Control** de la **Diabetes** a su alcance.

# Bonglixan®

Insulina glargina

Insulina glargina está indicada para pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 que requieren manejo terapéutico con insulina.\*



**Presentación:** Caja con 1 Frasco Ámpula con 10 ml de 100 U.I. /ml  
y caja con 1 y 5 plumas con 3 ml de 100 U.I. /ml en Dispositivo Desechable.

\* Fuente: IPP Bonglixan; para consultar esta información visite la versión electrónica de esta revista.

NUEVO



# OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN

**En Hipertensión  
moderada a  
severa ofrece:**

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

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

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



OKSEN-AD1-16

 **IPAL®**

**Senosiain®**

# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2016-2017

#### Presidente

Jorge A Aldrete Velasco

#### Vicepresidente

Eduardo Meneses Sierra

#### Primer Secretario (Secretaría General)

Alfredo A Cabrera Rayo

#### Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Jorge O García Méndez

#### Tesorera

Laura Castro Castrezana

#### Primer Vocal (Comunicación Social)

Rubén A Gómez Mendoza

#### Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Jesús Alcántar Ramírez

#### Primer Secretario Suplente

Ramón Jesús Barrera Cruz

#### Protesorera

Luz Gabriela Jardines De la Luz

#### Segundo Secretario Suplente

Rodolfo Rincón Pedrero

#### Primer Vocal Suplente

María Eugenia Galván

#### Segundo Vocal Suplente

Nikos Christo Secchi Nicolás

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

#### Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

#### 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 Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

##### Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

##### Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

##### Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

##### Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

# 6

Volumen 32  
noviembre-diciembre, 2016

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

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

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

[www.medicinainterna.org.mx](http://www.medicinainterna.org.mx)



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

# Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado e intenso en:<sup>1</sup>

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

## Stadium

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.

Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

Solución Inyectable: Reg. No.: S51M2004 SSA IV. Tabletas: Reg. No.: S06M2002 SSA IV

**RÁPIDO**  
inicio de acción



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 <sup>(1,2)</sup>



Seguro y confiable  
Vontrol no causa sedación <sup>(3)</sup>



sanfer®



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

Potente efecto miorrelajante de origen natural, sin efecto sedante<sup>1,2</sup>

con **Doble acción**

**Miorrelajante**<sup>3</sup>  
(Tiocolchicósido)



**Antineurítica**<sup>3</sup>  
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**<sup>1</sup>

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

**Neuroflax®** >  
Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso  
**contractura - dolor - contractura**<sup>2,4</sup>

**Ofrece:**

- **Rápido inicio de acción**
- **Efecto prolongado**
- **y Seguridad**
- **No altera el desempeño psicomotor**<sup>2,3,4,5</sup>



15 minutos de aplicación  
un año de protección\*

# Zolnic<sup>®</sup>

ácido zoledrónico

## Incrementa la densidad mineral ósea



### En mujeres postmenopáusicas:

- Incremento sostenido en la densidad mineral ósea<sup>1,2</sup>
- Bien tolerado a largo plazo<sup>1</sup>



### En cáncer de mama:

- Alta potencia antiresortiva y mayor actividad antitumoral<sup>3</sup>
- Reduce un 21% el riesgo de fracturas y un 19% el riesgo de muerte<sup>3</sup>



### En mieloma múltiple:

- Previene, retrasa y reduce las complicaciones óseas<sup>4</sup>
- Reducción significativa del dolor<sup>4</sup>
- El bifosfonato más potente actualmente para mieloma<sup>4</sup>

\* Para el tratamiento de osteoporosis

Referencias: 1. Devogelov, J.P., Brown, J.P., Burckhardt, P., Meunier, P.J., Gonnere, S., Lippuner, K., ... & Sanna, L. (2007). Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 18(9), 1211-1218. 2. Reid, I.R., Brown, J.P., Burkhardt, P., Hazewitz, Z., Richardson, P., Trechsel, U., ... & Boley, J.J. (2002). Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 346(9), 853-861. 3. Hollich, A., Palyon, R.P., Coleman, R.E., Grant, W., Edmann, H., Brückner, A.H., ... & Maurt, D. (2012). Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Oncologist*, 18(4), 353-361. 4. Alegre, A., Gironella, M., Balles, A., & Cirado, P. (2014). Zoledronic acid in the management of bone metastasis: a consequence of multiple myeloma: a review. *European journal of haematology*, 92(3), 181-188. Zolnic. Información para prescribir. Laboratorios Liomont. Reg. No. 027M2012 SSA IV N. de Ingreso SSA: 1.63000200(619)



NUEVO

# Nimbus®

Una **nube** de **alivio**  
para su paciente con  
**ASMA** y **EPOC**



- ☁ Disminuye el riesgo de exacerbaciones<sup>1</sup>
- ☁ Mejora de manera significativa los síntomas, en particular la disnea<sup>1</sup>
- ☁ Mejora la función pulmonar<sup>1</sup>

Disponible en:

100µg / 50µg

250µg / 50µg

500µg / 50µg

Código QR IPP NIMBUS



REFERENCIA: 1.- Keating, GM, et al. Salmeterol/Fluticasone Propionate. A Review of its Use in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2007; 67 (16): 2383-2405 0012-6667/07/0016-2383

Nimbus Reg. No. 052M2016 S5A IV Num. Aviso 163300202C4169

## Aire a todo pulmón





## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 603 **Neuroética. Determinismo contra libre albedrío**  
*Manuel Ramiro H, J Cruz A*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 607 **Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide**  
*Ulises Mercado, Bibiana Barbosa*
- 612 **Eficacia de benzodiacepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica**  
*Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Dalila Huerta-Vargas, Diana Gabriela Ruiz-Dangu*
- 620 **Correlación entre las concentraciones de ácido úrico y disfunción vascular en adultos jóvenes**  
*Alberto F Rubio-Guerra, Herlinda Morales-López, Ana Karen Garro-Almendaro, María Isabel Portillo-Muñoz, Montserrat B Durán-Salgado, José Juan Lozano-Nuevo*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 625 **Ventilación con liberación de presión de la vía aérea. Conceptos actuales**  
*Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambríz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper*
- 640 **Pericarditis recurrente idiopática**  
*María José Ortega-Chavarría, Érika Salinas-Lezama, Berenice Vicente-Hernández, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 646 **Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch**  
*Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Li Pedro Méndez-Rubio, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, Verónica Calyeca-Sánchez*
- 661 **Control glucémico perioperatorio: su importancia y relación con complicaciones posquirúrgicas**  
*Pedro Gómez-Romero, Ricardo Cabrera-Jardines, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*

### EDITORIAL

- 603 **Neuroethics. Determinism against free will**  
*Manuel Ramiro H, J Cruz A*

### ORIGINAL ARTICLES

- 607 **Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis**  
*Ulises Mercado, Bibiana Barbosa*
- 612 **Effectiveness of parenteral benzodiazepine administered in increasing bolus vs continuous infusion in the treatment of alcohol withdrawal syndrome**  
*Alejandro de Jesús Tamayo-Illescas, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Dalila Huerta-Vargas, Diana Gabriela Ruiz-Dangu*
- 620 **Correlation between uric acid levels and vascular dysfunction in young adults**  
*Alberto F Rubio-Guerra, Herlinda Morales-López, Ana Karen Garro-Almendaro, María Isabel Portillo-Muñoz, Montserrat B Durán-Salgado, José Juan Lozano-Nuevo*

### REVIEW ARTICLES

- 625 **Airway pressure release ventilation. Current concepts**  
*Pavel Rosado-Garduño, Pedro Manuel Ramírez-Ambríz, Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Herlinda Sánchez-Pérez, Raúl Carrillo-Esper*
- 640 **Idiopathic recurrent pericarditis**  
*María José Ortega-Chavarría, Érika Salinas-Lezama, Berenice Vicente-Hernández, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 646 **Acid-base balance. Update. Henderson-Hasselbalch Theory**  
*Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Enrique Antonio Martínez-Rodríguez, Li Pedro Méndez-Rubio, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Juan Marcelo Huanca-Pacaje, César López-Guzmán, Verónica Calyeca-Sánchez*
- 661 **Perioperative glycemic control: its importance and relation with postsurgical complications**  
*Pedro Gómez-Romero, Ricardo Cabrera-Jardines, Enrique Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber*



**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- 668** **Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica**  
*Alberto Lifshitz, José Halabe, Luis Jasso, Alberto Frati, Carlos Alva, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, Ricardo Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes, Antonio Soda, Emma Verástegui, Julio Sotelo*

**CASOS CLÍNICOS**

- 671** **Síndrome de discinesia vesicular**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Emmanuel Solís-Ayala*
- 676** **Mola parcial con producto vivo**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Yareni Pérez-Lozano*
- 679** **Coexistencia de vitiligo, artritis reumatoide y tiroiditis autoinmunitaria en el síndrome autoinmunitario múltiple**  
*Ulises Mercado*
- 682** **Síndrome de Guillain-Barré como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico**  
*Juan Antonio Pérez-García, Martín Sáenz-Castro, Luis M González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Sebastián Gutiérrez-Casillas, Gustavo Casas-Aparicio, Erik Ramiro-Guerrero, Zaira Medina-López, Omar Martínez-Mijangos, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 688** **Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas**  
*Jorge Carriel-Mancilla, María de los Ángeles Lozano-Parras, Elpidio Calvo-Manuel, Carlos Suárez-Acosta*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 694** **Ida y vuelta. La vida de Jorge Semprún**  
*Manuel Ramiro H*
- 696** **Regreso a Itaca**  
*Manuel Ramiro H*
- 697** **Tomochic. Escuchar con los ojos**  
*J Cruz A*

**OPINION ARTICLE**

- 668** **Ethics and Transparency Committee on the Relation Physician-Industry (CETREMI); recommendations to physicians on their relation to pharmaceutical industry**  
*Alberto Lifshitz, José Halabe, Luis Jasso, Alberto Frati, Carlos Alva, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, Ricardo Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes, Antonio Soda, Emma Verástegui, Julio Sotelo*

**CLINICAL CASES**

- 671** **Biliary dyskinesia syndrome**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Emmanuel Solís-Ayala*
- 676** **Partial mole with alive product**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Yareni Pérez-Lozano*
- 679** **Co-existence of vitiligo, rheumatoid arthritis and autoimmune hypothyroidism as multiple autoimmune syndrome**  
*Ulises Mercado*
- 682** **Guillain-Barré syndrome as initial manifestation of systemic lupus erythematosus**  
*Juan Antonio Pérez-García, Martín Sáenz-Castro, Luis M González-Galván, Pedro Arredondo-Ruiz, Sebastián Gutiérrez-Casillas, Gustavo Casas-Aparicio, Erik Ramiro-Guerrero, Zaira Medina-López, Omar Martínez-Mijangos, Daniel Alonso-Martínez, Carlos Alberto Peña-Pérez*
- 688** **Fever, thrombocytopenia, hepatic tumor and pulmonary embolism: a complex case handled by internists**  
*Jorge Carriel-Mancilla, María de los Ángeles Lozano-Parras, Elpidio Calvo-Manuel, Carlos Suárez-Acosta*

**THE INTERNIST'S CORNER**

- 694** **Ida y vuelta. La vida de Jorge Semprún**  
*Manuel Ramiro H*
- 696** **Regreso a Itaca**  
*Manuel Ramiro H*
- 697** **Tomochic. Escuchar con los ojos**  
*J Cruz A*

# Biomics®

el antibiótico de acción superior

Eficaz y seguro en:

- ★ Faringoamigdalitis
- ★ Otitis
- ★ Sinusitis
- ★ Neumonía
- ★ Bronquitis



Biomics sólo  
se administra

**una**

vez al día

*Suspensión*

*Cápsulas*

# Adel

El Adelanto Terapéutico

Sólo 2  
veces al  
día

El tratamiento de  
elección en:

- Faringitis
- Amigdalitis
- Otitis media
- Sinusitis
- Bronquitis

Presentación en:  
tabletas y suspensión



ADEL-01A-12



## Neuroética. Determinismo contra libre albedrío

Med Int Méx. 2016 November;32(6):603-605.

### Neuroethics. Determinism against free will.

Manuel Ramiro H<sup>1</sup>, J Cruz A<sup>2</sup>

El 17 de julio de 1990 se considera la fecha de concepción del concepto “neuroética”, ya que ese día, George Bush, entonces presidente de Estados Unidos, declaró al decenio de 1990 como la “década del cerebro”.<sup>1</sup> Tal banderazo de salida dio como resultado grandes investigaciones, por supuesto con apoyo gubernamental, de las neurociencias, con grandes avances en neuroanatomía, neurofisiología, neurofarmacología, neuroembriología, ciencias del comportamiento, etcétera. El 13 y 14 de mayo de 2002 fue el nacimiento oficial de la neuroética, ya que en San Francisco, California, Estados Unidos, se realizó el congreso “Neuroética: esbozando un mapa del terreno”, en el que se dieron a conocer algunos resultados de los avances logrados durante la llamada “década del cerebro”.

Desde su origen, la neuroética nació bicéfala; por una parte, nació como “el estudio de las cuestiones éticas, legales y sociales derivadas de los avances de las neurociencias” y, por otra, como el desarrollo del conocimiento neurocientífico en nuestra comprensión de la ética misma; la primera acepción hace referencia a la *ética de la neurociencia*, es decir, el marco ético para las investigaciones y aplicación de las neurociencias y la segunda, mucho más ambiciosa, a la *neurociencia de la ética*, esto es, busca las bases neuronales del comportamiento moral y de la ética misma bajo una premisa: el comportamiento ético y moral tiene bases biológicas.<sup>1</sup>

En términos históricos, la moral ha sido un problema al que aún no es posible dar respuesta, la filosofía moral ha sido la

<sup>1</sup> Editor de Medicina Interna de México.

<sup>2</sup> Del Grupo editorial de la Revista Médica del IMSS.

#### Correspondencia

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

#### Este artículo debe citarse como

Ramiro HM, Cruz AJ. Neuroética. Determinismo contra libre albedrío. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):603-605.



disciplina encargada de estudiar tal deliberación entre lo bueno y lo malo, en tratar de definir el “bien” y “el bien moral” y tal análisis ha sido muy prolijo, desde Sócrates, en voz de Platón, Aristóteles, Tomás de Aquino, Baruch Spinoza, Immanuel Kant, Karl Marx, John Stuart Mill, entre otros muchísimos filósofos, han hecho un amplio estudio de la filosofía moral, con algunas diferencias, pero también bastantes coincidencias que incluso podemos decir están expresadas en la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948.

Sin embargo, para los estudiosos de las neurociencias hay otra coincidencia fundamental que da origen y razón de ser a la neuroética como disciplina: los juicios morales y las deliberaciones posibles al respecto fueron y serán hechas por un mismo órgano: el cerebro humano.

En poco más de 10 años de desarrollo de los estudios neurocientíficos acerca de la ética y de la moralidad podemos dividirlos en dos grandes vertientes: la primera incluye a los que intentaron hacer un mapeo de los sitios y las redes implicadas en los procesos éticos y morales y la segunda a las investigaciones acerca de la posibilidad de modificar, mediante intervención humana, el pensamiento y el comportamiento moral.<sup>2</sup>

En la primera vertiente de estudio, mediante técnicas de neuroimagen como electroencefalografía cuantitativa, magnetoencefalografía, resonancia magnética funcional, entre otras, se ha conseguido identificar que algunas regiones del hipocampo, amígdala, corteza ventromedial y dorsolateral están implicadas en la toma de decisiones morales; sin embargo, con poco éxito, porque sólo son regiones que se activan, no quiere decir que ahí se procese y se realice el juicio moral, ya que esas zonas también se han visto involucradas en situaciones de toma de decisiones que impliquen ganancias o pérdidas.<sup>3</sup>

Al no tener localizado lo que los científicos han denominado “núcleo moral” o el “fascículo ético”, afortunadamente, no ha avanzado la segunda vertiente, la de intentar modificar mediante intervenciones el comportamiento moral; sin embargo, la intención y la investigación aún siguen su curso, y proponen, por ejemplo, principios de intervención para “las transformaciones humanas”.<sup>4</sup>

Pero ¿existe realmente alguna base biológica del comportamiento moral?, sí es así ¿se buscaría y se encontraría? ¿Dónde se encuentra alojada la conciencia? ¿Veríamos a las ideas viajar a través del haz neuronal? Son preguntas que llevan más de 30 siglos sin respuesta, se propusieron teorías pero sólo son eso, teorías. Por ejemplo, Descartes ya había separado la mente del cuerpo con su famoso “*cogito ergo sum*” dotando de intangibilidad a la mente humana.<sup>5</sup>

El dilema acerca del determinismo biológico es bastante viejo y casi siempre ha salido perdiendo por múltiples razones, entre ellas que elimina una construcción teológica, social y cultural; la idea del “libre albedrío”, y con ello la idea de libertad, se vería aun más cuestionada de lo que ya está. Otro punto que quedaría sin uso ni razón de existir sería la responsabilidad: al estar determinado nuestro comportamiento biológicamente, los humanos no seríamos responsables de nuestros actos buenos y peor aún, de los malos, los que serían consecuencia de una enfermedad cerebral, un mal funcionamiento del aparato moral; con ello sería simplemente imposible la vida en sociedad.<sup>6</sup>

Mucho se ha tratado ya en los textos filosóficos. Kant postuló los imperativos categóricos que habrían de guiar la conducta moral, misma que, de acuerdo con estos imperativos, sería un triunfo de la razón (conciencia, mente, raciocinio) sobre los impulsos del hombre.



En la vida cotidiana muchas de nuestras elecciones morales, si no es que la mayor parte, son tomadas de manera utilitaria, a conveniencia, evitando un castigo o sanción, o por vernos favorecidos más adelante; el dicho popular “hoy por ti, mañana por mí” refleja mucha de esa conveniencia, de condicionalidad, quizá sea esa la razón por la que, hasta el momento, el intento de mapeo del “cerebro moral” se haya visto interferido por las vías relacionadas con la ganancia y las pérdidas; sin embargo, esta conveniencia ha sido ontológicamente necesaria, puesto que es la base de la solidaridad y el cuidado mutuo que ha sido requisito indispensable para la subsistencia de la especie humana.

Como todo en la vida, parte de este desarrollo también es histórico y la ciencia no se queda al margen de ello; por tanto, los marcos de referencia de las ciencias son las ciencias mismas y a medida que éstas avanzan, lo hacen las teorías: en el siglo XIX el conocimiento tecnocientífico era compartimental, entonces la “estructura del cerebro” era la del cerebro de Broca; en el siglo XXI predominan las redes informáticas, virtuales, por tanto, la búsqueda de la estructura del cerebro va en búsqueda de redes sinápticas y neuronales.

Sin embargo, no todo ha sido estéril, si bien no se ha encontrado lo que se buscaba, este tipo

de investigación de punta trae siempre consigo grandes avances, nuevos descubrimientos y grandes aplicaciones; por ejemplo, uno de ellos, del que no estoy seguro si es causa o efecto, es la aplicación de las ciencias de la complejidad, en este caso, en el estudio del cerebro humano.

Habrà que seguir de cerca los hallazgos de estas investigaciones y voltear a ver qué se hace en nuestro país, pero también debemos sentarnos a reflexionar un poco las grandes preguntas del hombre, será un ejercicio sumamente enriquecedor.<sup>7</sup>

#### REFERENCIAS

1. Cortina A. Neuroética y neopolítica, sugerencias para la educación moral. 3ª ed. Madrid: Tecnos, 2011.
2. Darragh M, Buniak L, Giordano J. A four part working bibliography of neuroethics: part 2-neuroscientific studies of morality and ethics. *Philos Ethics Humanit Med* 2015;10:1-22.
3. Young L, Dungan J. Where in the brain is morality? Everywhere and maybe nowhere. *Soc Neuroscience* 2012;7:1-10.
4. Shook J, Giordano J. Neuroethics beyond normal. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2016;25:121-140.
5. Descartes R. Discurso del método. Edición 25. Editorial Porrúa, colección sepan cuántos..., México, 2016.
6. Kant I. Crítica de la razón pura. 1ª ed. Buenos Aires: Lozada, 2008.
7. Ramiro M. Neuroética. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53:396-397.



*Levante<sup>®</sup>*  
*y Destape*  
*el Alivio*

Tratamiento de **1a línea**  
en pacientes con  
**RINITIS ALÉRGICA<sup>1</sup>**





## Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide

Mercado U<sup>1</sup>, Barbosa B<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la ocurrencia de manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide está asociada con enfermedad severa.

**OBJETIVO:** determinar la frecuencia de manifestaciones extraarticulares de 617 pacientes con artritis reumatoide de un hospital universitario de Mexicali, Baja California, México.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio prospectivo en el que se incluyeron 617 pacientes consecutivos entre 2010 y 2015, de los que 549 eran mujeres. Se formaron dos grupos: el grupo A tenía 12 meses o menos de duración de la enfermedad (n=222) y el grupo B tenía más de 12 meses (n=395). En el grupo A se determinaron anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC2). En ambos grupos se analizó el factor reumatoide. Se investigó la frecuencia de manifestaciones extraarticulares por juicio clínico, radiológico, serológico y biopsia.

**RESULTADOS:** la frecuencia total de manifestaciones extraarticulares fue de 26% (157 pacientes; 19 del grupo A [con 12 meses o menos de duración de la enfermedad] y 138 del grupo B [con más de 12 meses con la enfermedad]). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo en 16% (17 en el grupo A y 82 en el grupo B). El factor reumatoide fue positivo en 69 mujeres vs 14 hombres (p=0.17). El anti-PCC2 sérico se detectó en 12/17 sujetos con nódulos subcutáneos asociado con actividad clínica severa. Hubo correlación entre anti-PCC2 y actividad clínica de la enfermedad (0.99, p=0.000). La agregación de manifestaciones extraarticulares estuvo presente en 20 casos. Los síntomas sicca ocurrieron en 46 casos.

**CONCLUSIONES:** el nódulo subcutáneo fue la manifestación extraarticular más frecuente asociada con factor reumatoide positivo sin diferencia en el sexo. El anti-PCC2 también estuvo presente en sujetos con nódulos. Hubo agregación de manifestaciones extraarticulares en el mismo paciente en 20 casos.

**PALABRAS CLAVE:** artritis reumatoide, manifestaciones extraarticulares, factor reumatoide.

<sup>1</sup> Hospital General Mexicali y Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Ayudante de Investigación en Reumatología, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali.

**Recibido:** 8 de marzo 2016

**Aceptado:** julio 2016

### Correspondencia

Dr. Ulises Mercado  
dr\_omr\_2012@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):607-611.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):607-611.

## Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.

Mercado U<sup>1</sup>, Barbosa B<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Presence of extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis occurs in more severe disease.

**OBJECTIVE:** To determine the frequency of extra-articular manifestations of 617 patients with rheumatoid arthritis of a university hospital in Mexicali, Baja California, Mexico.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective study in which 617 consecutive rheumatoid arthritis patients were included (549 females) between 2010 and 2015. Two groups were formed: Group A included patients with  $\leq 12$  months of symptoms (n=222) and group B, patients with more than 12 months (n=395). Antibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP2) were analyzed in early rheumatoid arthritis patients. Rheumatoid factor was measured in both groups. Extra-articular manifestations frequency was investigated by clinical, radiological, serologic and histopathological studies.

**RESULTS:** The overall frequency of extra-articular manifestations was 26% (157 patients; 19 from group A, with rheumatoid arthritis  $\leq 12$  months and 138 from group B, with rheumatoid arthritis  $> 12$  months). The most common extra-articular manifestation was rheumatoid nodules in 16% (17 in group A vs 82 in group B). Rheumatoid factor was positive in 69 women vs 14 men (p=0.17). Anti-CCP2 was present in 12/17 patients with rheumatoid nodules and severe disease (r=0.99, p=0.000). Twenty patients had two or more extra-articular manifestations. Sicca symptoms occurred in 46 patients.

**CONCLUSION:** Rheumatoid nodule and sicca symptoms were among the most common extra-articular manifestations associated with autoantibodies and in females. Twenty patients presented two or more extra-articular manifestations.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis; extra-articular manifestations; rheumatoid factor

<sup>1</sup> Hospital General Mexicali y Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Ayudante de Investigación en Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali.

### Correspondence

Dr. Ulises Mercado  
dr\_omr\_2012@yahoo.com

### ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una poliartritis destructiva autoinmunitaria asociada con genotipos con epítotope compartido (HLA-DRB1) en poblaciones

caucásicas. Las manifestaciones extraarticulares se han asociado con dos autoanticuerpos que parecen intervenir en la patogénesis: el factor reumatoide, una inmunoglobulina M contra la porción Fc de IgG, y los anticuerpos contra



proteínas citrulinadas, detectadas como péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC). La citrulinación (modificación de residuos de arginina a citrulina postraduccion mediante la enzima peptidilarginina deiminasa) está presente en manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide, mayormente en sujetos con subtipo HLA-DRB1. La citrulinacion se ha detectado en sujetos con nódulos subcutáneos y fibrosis pulmonar.<sup>1</sup>

De acuerdo con la revisión de la bibliografía, la prevalencia de manifestaciones extraarticulares varía según el área geográfica y la raza. Hasta ahora no hay un acuerdo acerca de qué manifestaciones extraarticulares deben incluirse y la definición de caso. Algunos estudios incluyen complicaciones extraarticulares; por ejemplo, anemia y comorbilidades asociadas.<sup>2</sup> Este estudio incluye las manifestaciones extraarticulares más características de 617 pacientes con artritis reumatoide de un solo hospital mediante juicio clínico, ultrasonido, radiología, serología, estudios de laboratorio de rutina e histopatología.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 617 pacientes revisados en la consulta externa entre 2010 y 2015. Todos los pacientes cumplieron los nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide de 2010 y de 1987.<sup>3,4</sup> Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A (n=222) incluyó a pacientes con artritis reumatoide de 12 o menos meses desde la aparición de los síntomas (intervalo: 2-12 meses) y el grupo B (n=395) con síntomas de artritis reumatoide de más de 12 meses (mediana 6 años, intervalo: 14-35 meses). Se incluyeron 549 mujeres y 68 hombres con edad mediana de 44 años (intervalo: 18-80) y 436 (71%) tuvieron factor reumatoide positivo a aglutinación por látex  $\geq 1:80$ , intervalo: 80-5,120 o  $\geq 64$  UI/dL. De los 222 pacientes del grupo A, anti-PCC2 ( $>5$  U/mL) se detectó en 192 casos (86%). Todos los pacientes recibían tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad. Los

pacientes del grupo A iniciaron tratamiento triple con metotrexato, sulfasalazina o cloroquina y dosis bajas de prednisona (2.5 a 5.0 mg/d), mientras que el grupo B recibió tratamiento doble o triple de acuerdo con la duración de la enfermedad y secuelas. Los pacientes se sometieron a examen físico, laboratorio de rutina, análisis de autoanticuerpos, ultrasonido abdominal, radiografía de tórax, visita al servicio de Oftalmología y estudio histopatológico.

## Análisis estadístico

Se utilizaron porcentajes, medianas y prueba de  $\chi^2$  para la diferencia entre nódulos subcutáneos en mujeres y hombres y seropositividad a factor reumatoide. La relación entre títulos de anti-PCC y actividad clínica en sujetos con nódulos subcutáneos se realizó con la correlación de Spearman. Un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo.

## RESULTADOS

La frecuencia total de manifestaciones extraarticulares fue de 26% (157 pacientes; 19 del grupo A [con artritis reumatoides de menos de 12 meses de evolución] y 138 del grupo B [con artritis reumatoide de más de 12 meses de evolución]). La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino. El factor reumatoide fue positivo en 436 de 617 pacientes (71%). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo, que se identificó en 99 (16%) casos (17 en el grupo A vs 82 del grupo B,  $p=0.000$ ). De los 99 nódulos subcutáneos, 69 mujeres tenían factor reumatoide positivo y 13 negativo, mientras que hubo 15 hombres con factor reumatoide positivo y 0 seronegativos. Los síntomas sicca se encontraron en 7% (46 pacientes, 2 del grupo A y 44 pacientes del grupo B). Estos casos pueden corresponder a síndrome de Sjögren; sin embargo, no se obtuvo anti-Ro/La, biopsia labial o prueba de Schirmer. Hubo cinco casos de escleritis (1%), tres (0.75%) con fibrosis pulmonar, 3 (0.75%) con síndrome

de Felty (leucopenia, esplenomegalia y artritis reumatoide de larga evolución) y un caso (0.2%) de vasculitis necrosante sistémica en pacientes con artritis reumatoide tardía (Cuadro 1). Anti-PCC2 estuvo presente en 12 de 17 pacientes con artritis reumatoide temprana (mediana de 312 U/mL, intervalo: 26-927) asociado con nódulos subcutáneos. Hubo correlación entre títulos de anti-PCC y actividad clínica severa en sujetos con nódulos subcutáneos (0.99, p=0.000). En 20 pacientes se encontró agregación de manifestaciones extraarticulares, como la existencia de nódulos, síntomas sicca o nódulos, síntomas sicca y síndrome de Felty.

### DISCUSIÓN

La prevalencia de manifestaciones extraarticulares varía de acuerdo con la zona geográfica y la definición de caso. Por ejemplo, en 587 pacientes de clínicas italianas, las manifestaciones extraarticulares ocurrieron en 41% (240 pacientes) y las causas más comunes fueron los síntomas sicca (18%) y los nódulos subcutáneos

(17%) con factor reumatoide positivo y el sexo masculino;<sup>5</sup> sin embargo, los nódulos subcutáneos se observaron solamente en 3% de 98 pacientes con manifestaciones extraarticulares de una cohorte de 140 en Arabia Saudita. De acuerdo con los investigadores, la artritis reumatoide en la población árabe está asociada con HLA-DR10, mientras que en caucásicos la asociación es con HLA-DR4 y HLA-DR; sin embargo, este estudio careció de un grupo control y el porcentaje de nódulos subcutáneos fue de 3%, aunque una revisión corrigió este dato en 30%. Otro estudio efectuado en población árabe con artritis reumatoide mostró asociación con el genotipo HLA-DRB1, comparado con un grupo control.<sup>6-9</sup>

Los resultados de un hospital universitario de 526 pacientes de Turquía mostraron una frecuencia de manifestaciones extraarticulares de 38% (202 pacientes).<sup>10</sup> La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo (18%) asociado con pacientes con factor reumatoide y más alto en hombres que

**Cuadro 1.** Manifestaciones extrarticulares en 617 pacientes con artritis reumatoide

	Artritis reumatoide de 12 meses o menos (n=222)	Artritis reumatoide de más de 12 meses (n=395)	p
Sexo (F-M)		363/32	0.000
Edad (años, mediana)	43	49	
Factor reumatoide IgM positivo, número (%) $\geq 1:80$ o $\geq 64$ UI/mL	157 (71)	279 (71)	0.000
Factor reumatoide IgM negativo, número (%)	65 (29)	116 (29)	
Nódulos subcutáneos, número (%)	17 (8)	82 (21)	0.000
Mujeres con factor reumatoide IgM positivo	11	58	0.17
Mujeres con factor reumatoide IgM negativo	1	9	
Hombres con factor reumatoide IgM positivo	5	9	
Síntomas sicca, núm.	2	44	
Escleritis		5	
Fibrosis pulmonar		3	
Síndrome de Felty		3	
Vasculitis		1	
Más de una manifestación extraarticular	12	8	



en mujeres. Una revisión de una cohorte de 609 casos de artritis reumatoide diagnosticados entre 1955 y 1994 seguidos hasta el año 2000 con mediana de 11.8 años (límites: 0.1-42.8 años) reveló que las manifestaciones extraarticulares ocurrieron en 247 pacientes (41%). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo en 172 pacientes con incidencia anual acumulativa de 3.5%.<sup>11</sup>

La frecuencia total de manifestaciones extraarticulares en nuestro estudio fue de 26%, comparada con los estudios previos. Nosotros incluimos solamente cinco de las manifestaciones extraarticulares más comunes clínicamente reconocibles. El nódulo subcutáneo fue la más frecuente en ambos grupos, 17 en pacientes con artritis reumatoide temprana y 82 con la enfermedad tardía. Estos nódulos ocurrieron en sujetos con factor reumatoide y anti-PCC2 positivos. El estudio histopatológico mostró la necrosis fibrinoide central con fibroblastos en la periferia. Se cree que son resultado de vasculitis de vasos pequeños. En los pacientes con artritis reumatoide temprana los nódulos subcutáneos no fueron resultado de la administración de metotrexato; éstos se detectaron en la exploración física al ingreso y sin tratamiento previo.

En pacientes con artritis reumatoide temprana de menos de 12 meses desde el inicio de los síntomas los títulos de anti-PCC2 en sujetos con nódulos subcutáneos se correlacionaron con el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI), que no requiere reactantes de fase aguda (0.99,  $p=0.000$ ). Un índice de CDAI mayor de 22 indica enfermedad severa, de 10 a 22, actividad moderada, de 2.8 a 10, actividad leve y de 2.8 o menor indica remisión. La mediana de anti-PCC2 fue de 28.3 (límites: 9.6-54). Un estudio reciente realizado por investigadores mexicanos reportó relación entre concentraciones séricas de anti-PCC en sujetos con nódulos subcutáneos.<sup>12</sup>

Por último, en una carta al editor<sup>13</sup> se reporta agregación de manifestaciones extraarticulares en el mismo paciente. Esta observación la encontramos en 20 pacientes, ya sea nódulos subcutáneos y síntomas sicca o nódulos, síntomas sicca y síndrome de Felty.

## REFERENCIAS

1. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:70-75.
2. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007;5:907-927.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
5. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-217.
6. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009;3:189-193.
7. Al-Arfaj AS. Characteristics of rheumatoid arthritis relative to HLA-DR in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2001;22:595-598.
8. Al-Swailan R, Al Rayes M, Sobki S, Arfin M, Tariq M. HLA-DRB1 association in Saudi rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2006;26:1019-1025.
9. Almoallin HM, Al Harbi LA. Rheumatoid arthritis in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2014;35:1442-1454.
10. Calguneri M, Ureten K, Ozturk MA, Onat AM, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:305-308.
11. Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extrarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risks factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-727.
12. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chavez A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentina (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2014;2014:1-10.
13. Tureson, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:1-4.



## Eficacia de benzodiazepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica

Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Suárez-Cuenca JA<sup>3</sup>, Huerta-Vargas D<sup>2</sup>, Ruiz-Dangu DG<sup>1</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la supresión etílica es la hiperactividad vegetativa por el deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol. El tratamiento ideal de la supresión etílica es a base de benzodiazepinas; los pocos estudios clínicos al respecto en la bibliografía y de guías de práctica clínica han propiciado que exista gran variabilidad en los tratamientos, no sólo entre países, sino entre los centros hospitalarios y, más aún, entre los médicos. Es habitual que el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica se apoye en la adopción de medidas terapéuticas derivadas de experiencias clínicas individuales o de grupos reducidos; por esta razón, en este estudio se evalúan las distintas formas de administración de benzodiazepinas en el control de la supresión etílica al comparar contra bolos de diacepam, que en apariencia se consideran el tratamiento estándar.

**OBJETIVO:** determinar la eficacia terapéutica de la administración de benzodiazepina parenteral en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio prospectivo aleatorizado en el que se eligieron 96 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con diagnóstico de supresión etílica, del Hospital General Xoco, de julio de 2013 a noviembre de 2015; los pacientes se distribuyeron al azar a dos modalidades de tratamiento: diacepam parenteral, infusión, vs bolos; se comparó el *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised* (CIWA-Ar) inicial vs el mismo CIWA-Ar a las 24 horas, así como los días de estancia hospitalaria. Las características clínico-demográficas de la población se evaluaron con las pruebas U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ .

**RESULTADOS:** de la muestra de pacientes, 94 (99%) eran hombres. Los grupos se distribuyeron de acuerdo con el tratamiento: bolo 41.6±9.0, infusión 41.1±12.8, infusión y bolos 40.7±13.4 (p=0.52); el tiempo de administración en meses fue: bolos 3.3±0.59, infusión 2.7±0.47 y tratamiento combinado 2.4±0.79; la severidad de la supresión etílica, de acuerdo con el CIWA-Ar, fue: bolo 17.2±6.9, infusión 15.2±5.4, tratamiento combinado 15.8±5.6, p=0.34; el porcentaje de cambio de acuerdo con las modalidades terapéuticas fue: bolos 70.7±12.4, infusión 54.2±18.4, tratamiento combinado 69.1±13.4, p<0.001; el tiempo en días de tratamiento fue: bolos 4.5±1.9, infusión 4.9±2.4, tratamiento combinado 5.0±2.3, p 0.76; el tiempo de estancia hospitalaria fue: bolos 4.5±1.9, infusión 4.9±2.4, tratamiento combinado 5.0±2.3, p 0.76.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito, servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito, servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

**Recibido:** 11 de julio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Alejandro de Jesús Tamayo Illescas  
aries\_destiny@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Tamayo-Illescas AJ, Suárez-Cuenca JA, Huerta-Vargas D, Ruiz-Dangu DG. Eficacia de benzodiazepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):612-619.



**CONCLUSIONES:** se observaron diferencias terapéuticas significativas asociadas con el tratamiento con bolos de diazepam en pacientes con supresión etílica; sin embargo, no se encontraron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria al comparar la administración de bolos vs infusión continua.

**PALABRAS CLAVE:** supresión etílica, tratamiento, bolos, infusión continua, CIWA-Ar.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):612-619.

## Effectiveness of parenteral benzodiazepine administered in increasing bolus vs continuous infusion in the treatment of alcohol withdrawal syndrome.

Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Suárez-Cuenca JA<sup>3</sup>, Huerta-Vargas D<sup>2</sup>, Ruiz-Dangu DG<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** The alcohol withdrawal is the presence of vegetative hyperactivity due to craving or need to drink alcohol by the cessation or reduction of prolonged consume of large amounts of alcohol. The ideal treatment for alcohol withdrawal is based on benzodiazepines, scarce clinical studies and practice guidelines about this topic in literature has caused a great variability in its management, not only among different countries but also among different hospitals and even among different clinicians. Therefore, it is customary for the treatment of alcohol withdrawal syndrome rests on the adoption of therapeutic measures derived from individual clinical experiences or reduced groups. Therefore, this study assess the different forms of administration of benzodiazepines in the control of alcohol withdrawal, making comparison against bolus diazepam, that apparently is the gold standard treatment.

**OBJECTIVE:** To determine the therapeutic efficacy of administration of parenteral growing bolus benzodiazepine vs continuous infusion in the treatment of alcohol abstinence syndrome.

**MATERIAL AND METHOD:** A random prospective study that included 96 patients between 18-50 years old, with diagnosis of alcohol withdrawal at General Hospital Xoco, Mexico City, from July 2013 to November 2015; patients were assigned randomly to one of two modalities of treatment: parenteral diazepam infusion vs bolus, comparing the Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol

Scale, revised (CIWA-Ar) (CIWA-Ar) initial vs CIWA-Ar after 24 hours and the length of hospital stay. The clinical and demographic characteristics of population were evaluated with U Mann-Whitney and  $\chi^2$  being included 94 men (99%).

**RESULTS:** Groups were distributed according to treatment: bolus  $41.6 \pm 9.0$ , infusion  $41.1 \pm 12.8$ , bolus and infusion  $40.7 \pm 13.4$  ( $p=0.52$ ); consumption time in months was: bolus  $3.3 \pm 0.59$ , infusion  $2.7 \pm 0.47$  combined treatment  $2.4 \pm 0.79$ ; severity of alcohol withdrawal, according to CIWA-Ar was: bolus  $17.2 \pm 6.9$ , infusion  $15.2 \pm 5.4$ , combined treatment  $15.8 \pm 5.6$ ,  $p=0.34$ ; percentage change according to different therapeutic modalities was: bolus  $70.7 \pm 12.4$ , infusion  $54.2 \pm 18.4$ , combined treatment  $69.1 \pm 13.4$ ,  $p < 0.001$ ; days of treatment was: bolus  $4.5 \pm 1.9$ , infusion  $4.9 \pm 2.4$ , combined treatment  $5.0 \pm 2.3$ ,  $p 0.76$ ; hospital stay was: bolus  $4.5 \pm 1.9$ , infusion  $4.9 \pm 2.4$ , combined treatment  $5.0 \pm 2.3$ ,  $p 0.76$ .

**CONCLUSIONS:** Significant therapeutic differences were associated with the treatment with bolus of diazepam in patients with alcohol withdrawal, but no differences in length of hospital stay were found comparing the use of continuous infusion vs bolus.

**KEYWORDS:** alcohol suppression; treatment; bolus; continuous infusion; CIWA-Ar

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito, servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

#### Correspondence

Dr. Alejandro de Jesús Tamayo Illescas  
aries\_destiny@hotmail.com

## ANTECEDENTES

La supresión etílica es la existencia de hiperactividad vegetativa (ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio) por el deseo imperioso o la necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol.<sup>1-3</sup> La definición de síndrome de abstinencia alcohólica aceptada universalmente en la bibliografía es la aportada por el manual DSM-IV19. En ella se exigen varias condiciones: 1) interrupción o reducción del consumo fuerte y prolongado de alcohol; 2) aparición posterior, en horas o días, de dos o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (sudoración, taquicardia, hipertensión), temblor de manos, insomnio, alucinaciones táctiles, auditivas o visuales transitorias, náuseas o vómito, agitación

psicomotriz, ansiedad y crisis convulsivas; 3) los síntomas del criterio anterior producen alteraciones clínicamente significativas en la esfera cognitiva, social u ocupacional; 4) los síntomas no se deben a otra enfermedad médica o psiquiátrica definida.

El etanol es un depresor del sistema nervioso central. En pacientes alcohólicos, el sistema nervioso central se adapta a la exposición crónica de etanol, lo que incrementa la actividad neuronal; al suspender la ingesta, la actividad neuronal aumentada queda liberada, lo que provoca hiperexcitabilidad y evidencia la dependencia física del alcohol. El alcohol produce el síndrome de abstinencia cuando su consumo es discontinuado o cuando se disminuye la dosis para que el organismo esté habituado a la falta de alcohol.



Se identificaron factores de riesgo en la supresión severa de alcohol, que incluyen convulsiones y delirio: 1) episodios previos de supresión y desintoxicación; 2) grado moderado de CIWA-Ar; 3) edad avanzada; 4) comorbilidades crónicas, enfermedad hepática, traumatismo, infecciones, sepsis; 5) concentración de alcohol detectable en la sangre; 6) consumo intenso de alcohol; 7) administración previa de benzodiacepinas; 8) sexo masculino. Se utiliza la escala CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised*),<sup>4,5</sup> que permite evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia del alcohol, aunque conviene repetir su aplicación cada 2 o 4 horas, de acuerdo con la evaluación, debido a que la abstinencia puede agravarse de manera progresiva. Los síntomas suelen iniciar 48 a 96 horas después de la última bebida;<sup>4</sup> de 1 a 3 días del retiro del consumo,<sup>6</sup> los síntomas son ocasionados por hiperactividad simpaticomimética y en ocasiones se observaron debido al cese del consumo después de algunas horas o incluso sólo en la disminución del consumo asociado con reducción de la concentración de alcohol en sangre.<sup>7</sup>

El síndrome de abstinencia de alcohol se caracteriza por hiperactividad vegetativa (temblor, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas, vómito), síntomas de ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio y deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o a la reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol; por lo general surge 6 a 24 horas después de la última bebida consumida.<sup>5,8,9</sup> El tratamiento del paciente suprimido debe darse a los pacientes hipovolémicos o deshidratados con soluciones isotónicas para reponer la euvolemia y debe corregirse de acuerdo con el déficit del desequilibrio electrolítico en los primeros dos días; algunos clínicos administran soluciones intravenosas en infusión en combinación con tiamina, folato y glucosada al 5% o soluciones con multivitamínico (coloración amarilla).<sup>5</sup> Las benzodiacepinas son los

fármacos de primera línea, pues actúan sobre inhibidores de mediadores GABA, que sustituyen los efectos depresores del alcohol en el sistema nervioso central y también inhiben la transmisión noradrenérgica en la abstinencia.<sup>2,5</sup> No obstante, la administración de benzodiacepinas está asociada con riesgo incrementado de delirio en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos.<sup>7</sup> Se prescriben dosis de 10 mg de diazepam IV y luego 5 mg cada 5 minutos, hasta calmar al paciente, pero sin dormirlo; después se administran dosis de mantenimiento.<sup>10</sup> El inicio de tratamiento es con CIWA-Ar de 8 o más<sup>5</sup> y la dosis se disminuye de acuerdo con el mismo CIWA-Ar; cuando se tiene menos de 12 puede disminuirse la dosis.<sup>11</sup> El objetivo de este estudio es determinar la eficacia terapéutica de la administración de benzodiacepina parenteral en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo aleatorizado en el que se eligieron 96 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con diagnóstico de supresión etílica, del Hospital General de Xoco, de julio de 2013 a noviembre de 2015. La modalidad de tratamiento se distribuyó al azar: con diazepam parenteral en infusión, bolos o tratamiento combinado, comparando el CIWA-Ar inicial vs CIWA-Ar a 24 horas y los días de estancia hospitalaria. En la evaluación de las características clínico-demográficas de la población se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ ; los resultados se expresaron con desviación estándar. En las diferencias entre las modalidades terapéuticas se utilizó prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de datos, se expresaron los resultados con desviaciones estándar. El protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki, con apego a las normas oficiales vigentes aplicables, así como con la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional.

### Análisis estadístico

En la descripción de los resultados se utilizaron medidas de resumen, como media y desviación estándar. En el análisis inferencial se utilizaron las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, de Kruskal Wallis y  $\chi^2$ , de acuerdo con la naturaleza de las variables, para estimar las diferencias y asociaciones entre variables. Se consideró significación estadística cuando  $p \leq 0.05$ .

### Cálculo de la muestra

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p(1-p))}{d^2}$$

Donde:

n=cálculo del tamaño de la muestra.

$Z_{\alpha/2}$  = valor Z del error alfa con intervalo de confianza 95%, asignando a alfa=0.05.

p=prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio.

d=diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Considerando que:

En promedio, la prevalencia de pacientes con reducción en la supresión etílica basada en la escala CIWA-Ar en forma de administración racional ajustada de acuerdo con los síntomas fue de 61% y con consumo continuo fue de 39%. Se calculó el siguiente tamaño de la muestra:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.62)^2}{(0.20)^2} \quad n = 1.49 = 37$$

### RESULTADOS

Se incluyeron 96 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. La población se asignó de manera aleatoria a los distintos grupos de tratamiento. Las características clínico-demográficas de la población de estudio se muestran en el Cuadro 1.

Las características clínico-demográficas se evaluaron con las pruebas U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ , incluyendo 94 hombres (99%) y 2 mujeres (1%), la edad en años en cada grupo fue: bolo:  $41.6 \pm 9.0$ , infusión:  $41.1 \pm 12.8$ , infusión y bolos:  $40.7 \pm 13.4$  ( $p=0.52$ ); tiempo de consumo en meses: bolo:  $3.3 \pm 0.59$ , infusión:  $2.7 \pm 0.47$ , combinado:  $2.4 \pm 0.79$ ; severidad de supresión etílica de acuerdo con CIWA-Ar: bolo:  $17.2 \pm 6.9$ , infusión:  $15.2 \pm 5.4$ , combinado:  $15.8 \pm 5.6$ , con  $p=0.34$  (Figura 1).

Se aplicaron las diferentes modalidades de tratamiento y se encontraron los siguientes resultados en las variables consideradas (Cuadro 2); el porcentaje de cambio, de acuerdo con las diferentes modalidades terapéuticas fue: bolos  $70.7 \pm 12.4$ , infusión  $54.2 \pm 18.4$ , combinado  $69.1 \pm 13.4$ , con  $p < 0.001$ ; tiempo en días de tratamiento: bolos  $4.5 \pm 1.9$ , infusión  $4.9 \pm 2.4$ , combinado  $5.0 \pm 2.3$ , con  $p = 0.76$ ; tiempo de estancia hospitalaria: bolos  $4.5 \pm 1.9$ , infusión  $4.9 \pm 2.4$ , combinado  $5.0 \pm 2.3$ , con  $p = 0.76$  (Figura 2).

### DISCUSIÓN

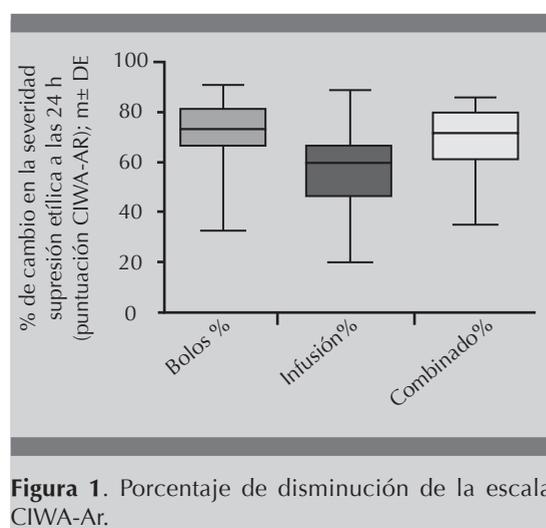
De los pacientes tratados por síndrome de abstinencia de alcohol en la unidad de cuidados intensivos, 90% recibió infusión continua de benzodiacepina y 65% recibió bolos; sin embargo, se encontró mejor control de sedación en los pacientes con infusión continua que con la administración de bolos; incluso se



**Cuadro 1.** Características basales de la población de estudio

Variable	Benzodiazepina (bolo), n=37	Benzodiazepina (infusión), n=40	Benzodiazepina (bolo e infusión), n=19	p
Sexo, núm.				0.39
Masculino	36	40	18	
Femenino	1	0	1	
Edad (años); media±desviación estándar	41.6±9.0	41.1±12.8	40.7±13.4	0.52
Tiempo de consumo (meses) media±error estándar	3.3±0.59	2.7±0.47	2.4±0.79	0.69
Severidad de la supresión etílica al ingreso (puntuación CIWA-Ar); media±desviación estándar	17.2±6.9	15.2±5.4	15.8±5.6	0.34

Se realizaron las pruebas U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ , de acuerdo con la naturaleza de cada variable.



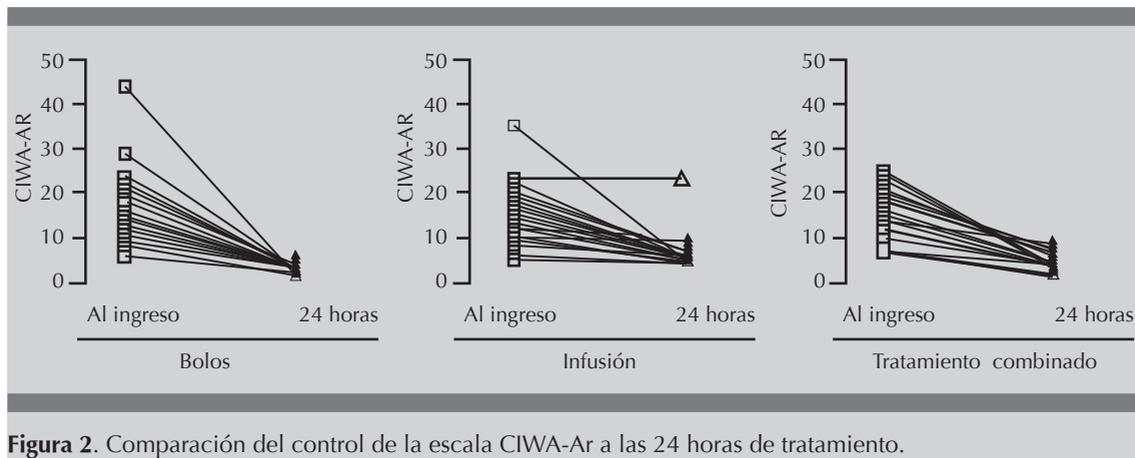
**Figura 1.** Porcentaje de disminución de la escala CIWA-Ar.

recomienda que se cambie de bolos a infusión continua en caso de no tener un control adecuado.<sup>7</sup> En la bibliografía se comunican efectos distintos con la administración de benzodiazepina en forma de bolos crecientes contra infusión continua; sin embargo, estas modalidades no se exploraron en un solo estudio comparativo.<sup>10,11</sup> En un estudio controlado, la administración de bolos crecientes de benzodiazepina asociada con fenobarbital, en casos de supresión etílica severa con delirium tremens, disminuyó la incidencia de intubación y, por tanto, de los días de estancia hospitalaria, así como las complicaciones intrahospitalarias.<sup>12-14</sup>

**Cuadro 2.** Diferencias entre las modalidades de tratamiento en el síndrome de supresión etílica

Variable	Benzodiazepina (bolo) n=37	Benzodiazepina (infusión) n=40	Benzodiazepina (bolo e infusión) n=19	p
Severidad de la supresión etílica a las 24 horas de tratamiento (puntuación CIWA-Ar)	4.4±1.0	6.4±3.1	4.6±1.9	<0.001
Porcentaje de cambio en la severidad de la supresión etílica a las 24 horas de tratamiento (puntuación CIWA-Ar)	70.7±12.4	54.2±18.4	69.1±13.4	<0.001
Tiempo de tratamiento de la supresión etílica (días)	4.5±1.9	4.9±2.4	5.0±2.3	0.76
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	4.5±1.9	4.9±2.4	5.0±2.3	0.76

Se realizó prueba de Kruskal Wallis, de acuerdo con la naturaleza de cada variable, con análisis posprueba de Turkey para evaluar el cambio mayor en las medias.



**Figura 2.** Comparación del control de la escala CIWA-Ar a las 24 horas de tratamiento.

Las benzodiazepinas son fármacos ampliamente prescritos en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol. Actúan sobre los mediadores GABA inhibidores al sustituir los efectos depresores del alcohol en el sistema nervioso central y también inhiben la transmisión noradrenérgica en la abstinencia.<sup>5,6</sup> No obstante, la administración de benzodiazepina está asociada con riesgo incrementado de delirio en pacientes en la unidad de cuidados intensivos.<sup>7</sup>

El alivio del síndrome de abstinencia de alcohol con bolos de benzodiazepina ha mostrado eficacia para evitar la intubación de los pacientes a largo plazo, comparado con la infusión intravenosa. Esto se observó al comparar bolos de loracepam contra infusión continua, pero no se realizó algún estudio previo de bolos de diazepam contra infusión continua.

En nuestro estudio encontramos que el tratamiento con bolos de diazepam es mejor en el alivio de los síntomas en los pacientes, comparado con infusión continua. Ambos parecen ser tratamientos seguros porque no se reportaron complicaciones asociadas ni casos que requirieran apoyo mecánico ventilatorio. También se encontró que ambos son similares respecto al número de días de duración de la supresión etílica y estancia hospitalaria.

## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio concluimos que el tratamiento con bolos de diazepam es superior a la infusión continua en los pacientes con supresión etílica, utilizando como herramienta de control la escala CIWA-Ar; sin embargo, los días de estancia hospitalaria no tuvieron variaciones y el tratamiento con bolos de diazepam tampoco se asoció con complicaciones mayores.

## REFERENCIAS

1. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F, Becker U. A psychometric validation of the Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS). *Alcohol Alcohol* 2010;45:361-365. doi:10.1093/alcalc/agq033.
2. Guía de práctica clínica para el manejo de abstinencia etílica en el adulto. México: Secretaría de Salud 2012.
3. DSM-IV-TR. Trastornos relacionados con sustancias. Criterios para el diagnóstico de F10.3 Abstinencia de alcohol (291.8).
4. Monte-Secades R, Rabuñal-Rey R. Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. *Guías españolas* 2ª ed. *Galicía Clin* 2011;74:51-64.
5. Gold JA, Rimal B, Nolan A, et al. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007;35:724-730. doi:10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80.
6. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F, Becker U. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-



- schedule treatment in an outpatient setting. *Alcohol Alcohol* 2011;46:318-323. doi: 10.1093/alcal/agr020.
7. Carlson RW, Kumar NN, Wong E, Ayyagari S, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 2012;28:549-585.
  8. Ricks J, Replegle WH, Cook NJ. FPIN's clinical inquiries. Management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2010;82:344-347.
  9. Muncie HL, Yasinian Y, Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013;88:589-595.
  10. Daeppen JB, Gache P, Landry U, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1117-1121.
  11. Debellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-173.
  12. Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, Brooks JO. Benzodiazepine loading versus symptom triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:611-617. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.06.016
  13. Holbrook AM, Crowher R, Lotter A, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:675-680.
  14. Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 2001;36:104-108.

#### 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](http://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.



## Correlación entre las concentraciones de ácido úrico y disfunción vascular en adultos jóvenes

Rubio-Guerra AF<sup>1,5</sup>, Morales-López H<sup>2,5</sup>, Garro-Almendaro AK<sup>3</sup>, Portillo-Muñoz MI<sup>4</sup>, Durán-Salgado MB<sup>3,5</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>3,5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el exceso de ácido úrico genera disfunción endotelial y daño vascular por varios mecanismos. Un índice brazo-tobillo (IBT) anormal predice de manera independiente y significativa disfunción endotelial, mortalidad cardiovascular y cerebrovascular.

**OBJETIVO:** evaluar la correlación entre las concentraciones de ácido úrico y el IBT en adultos jóvenes.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio en el que se evaluaron 103 pacientes menores de 40 años normotensos no diabéticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular; en todos se determinó el IBT mediante doppler de 5 megahertz, se consideró normal un IBT entre 0.9 y 1.3; asimismo, en todos se determinaron las concentraciones de ácido úrico (método enzimático). Los métodos estadísticos usados fueron el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

**RESULTADOS:** no encontramos correlación entre el índice brazo tobillo y las concentraciones de ácido úrico, así como tampoco en los pacientes con IBT normal o bajo (menor a 0.9); sin embargo, se encontró correlación significativa ( $R= 0.75$ ,  $p=0.019$ ,  $EF 0.022$ ,  $IC 0.56-0.98$ ), en los nueve sujetos con IBT mayor a 1.3.

**CONCLUSIÓN:** nuestros resultados sugieren la participación del ácido úrico en la disfunción endotelial, aunque se requerirán más estudios para definir este punto.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome metabólico, índice brazo-tobillo, ácido úrico, disfunción endotelial.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):620-624.

## Correlation between uric acid levels and vascular dysfunction in young adults.

Rubio-Guerra AF<sup>1,5</sup>, Morales-López H<sup>2,5</sup>, Garro-Almendaro AK<sup>3</sup>, Portillo-Muñoz MI<sup>4</sup>, Durán-Salgado MB<sup>3,5</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>3,5</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hyperuricaemia leads to endothelial dysfunction and vascular damage through several mechanisms; an abnormal

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Clínico-Metabólica.

<sup>2</sup> Servicio de Anestesia.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Laboratorio Clínico.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>5</sup> Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.

**Recibido:** 12 de julio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra  
clinhta@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF, Morales-López H, Garro-Almendaro AK, Portillo-Muñoz MI y col. Correlación entre las concentraciones de ácido úrico y disfunción vascular en adultos jóvenes. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):620-624.



ankle-brachial index (ABI) is an independent and positive predictor of endothelial dysfunction and cardiovascular risk.

**OBJECTIVE:** To evaluate the correlation between uric acid levels and ABI in young adults.

**MATERIAL AND METHOD:** A study was made evaluating 103 non-diabetic normotensive patients younger than 40 years old without cardiovascular disease, in all of them ABI was measured with a 5 megahertz doppler, an ABI between 0.9 and 1.3 was considered normal; uric acid was also measured in all patients with the enzymatic method, statistical analysis was performed with the Pearson correlation coefficient test and the Fisher test.

**RESULTS:** We did not find a significant correlation between uric acid levels and ABI in all the 103 patients, nor in the patients with ABI < 0.9. However, we found a significant correlation ( $R=0.75$ ,  $p=0.019$ , EF 0.022, IC 0.56-0.98) between uric acid levels and ABI in the 9 patients with ABI > 1.3.

**CONCLUSIONS:** Our results suggest a role of uric acid in vascular damage; however, more studies are needed to clarify this point.

**KEY WORDS:** uric acid; ankle brachial index; metabolic syndrome; endothelial dysfunction

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Clínico-Metabólica.

<sup>2</sup> Servicio de Anestesia.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Laboratorio Clínico.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>5</sup> Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.

#### Correspondence

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra  
clinhta@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas, entre sus propiedades destaca proteger a la membrana del eritrocito de la oxidación lipídica;<sup>1</sup> sin embargo, el exceso de ácido úrico genera enfermedad, la más conocida es la gota; la hiperuricemia también se ha asociado con incremento del riesgo cardiovascular.<sup>1</sup>

El ácido úrico produce disfunción endotelial y daño vascular por varios mecanismos, predomina la reducción en la biodisponibilidad de óxido nítrico y la activación del sistema renina angiotensina.<sup>2</sup> Tavil y colaboradores<sup>3</sup> encontraron que las concentraciones de ácido úrico se correlacionan con el grosor íntima-media en pacientes

hipertensos, lo que sugiere la participación del ácido úrico en el proceso de aterosclerosis.

El índice brazo-tobillo (IBT) es una herramienta diagnóstica fundamental de enfermedad vascular periférica. Es un método fácil, sencillo y no invasivo que puede realizarse en unos cuantos minutos durante la consulta.<sup>4</sup> Sin embargo, su utilidad no se limita a ello, un IBT anormal es marcador de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular; de hecho, este indicador tiene valor predictivo de riesgo cardiovascular, con sensibilidad de 95% y especificidad del 100% para diagnosticar enfermedad arterial; aunado a lo anterior, un IBT menor de 0.9 triplica el riesgo de muerte cardiovascular y existe 10% de incremento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares por cada 0.1 de disminución en el

ITB.<sup>5</sup> Un IBT mayor a 1.4 también se asocia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares, independientemente de la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>5</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar si existe correlación entre las concentraciones de ácido úrico y el IBT en adultos jóvenes.

### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en el que se incluyeron 103 pacientes menores de 40 años de edad, normotensos no diabéticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular; en todos se determinó el IBT mediante el uso de un doppler de 5 megahertz, como el cociente entre la presión sistólica de la arteria tibial posterior o arteria pedia de cada miembro inferior y la presión sistólica de la arteria braquial; en todos los casos se hicieron registros en las extremidades izquierda y derecha y se utilizó la mayor cifra registrada en los miembros superiores e inferiores; se consideró normal un IBT entre 0.9 y 1.3.

A todos los sujetos se les realizó química sanguínea de ayuno, con mediciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (Jaffé), perfil de lípidos con colesterol (CHOD-PAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP); para la determinación de ácido úrico se utilizó el método enzimático, las muestras se tomaron por punción venosa (15 mL) después de un ayuno de ocho horas.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General Ticomán, los participantes dieron su consentimiento informado.

Los métodos estadísticos usados fueron el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

### RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1.

Cuando evaluamos a los 103 sujetos no encontramos correlación entre el índice brazo-tobillo y las concentraciones de ácido úrico ( $R=0.075$ ,  $p>0.05$ ), tampoco en los 67 pacientes con IBT normal ( $R=-0.049$ ,  $p>0.05$ ) ni en los 27 sujetos con IBT menor a 0.9 ( $R=0.147$ ,  $p>0.05$ ).

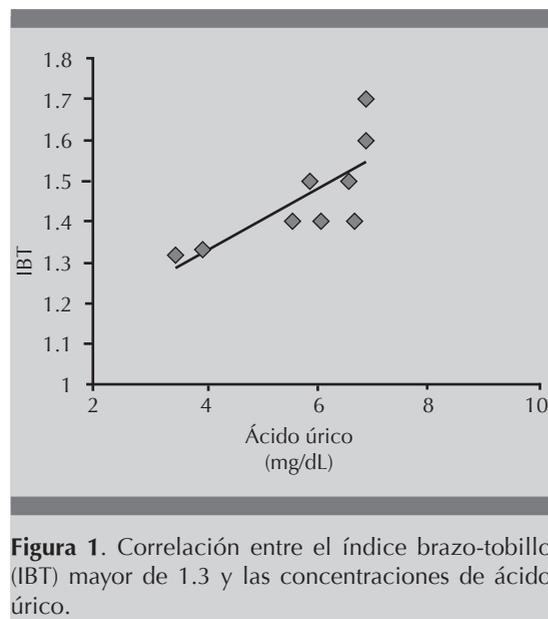
Sin embargo, se encontró correlación significativa ( $R=0.75$ ,  $p=0.019$ ), ( $p=0.022$ , IC 95% 0.56-0.98) en los nueve sujetos con IBT mayor a 1.3 (Figura 1).

### DISCUSIÓN

Aunque en este trabajo no encontramos correlación significativa entre las concentraciones séricas de ácido úrico con el IBT, se encuentre normal o disminuido, en sujetos no diabéticos normotensos menores de 40 años sí encontramos correlación significativa entre IBT elevado y concentraciones séricas de ácido úrico, lo que apoya el nexo entre hiperuricemia y disfunción vascular.

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes

Edad (años)	32±4
Sexo, m/f	30/73
Presión arterial (mmHg)	109±10/70±8.5
Perímetro abdominal (cm)	99±10
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	30±5
Glucemia (mg/dL)	101±9
Ácido úrico (mg/dL)	5.7±1
Colesterol total (mg/dL)	193±39
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL)	33±7
Triglicéridos (mg/dL)	209±35



**Figura 1.** Correlación entre el índice brazo-tobillo (IBT) mayor de 1.3 y las concentraciones de ácido úrico.

El IBT aumentado se relaciona con rigidez arterial y se asocia con mayor mortalidad cardiovascular,<sup>6</sup> la rigidez arterial se observa cuando existe remodelación de las grandes arterias, en el mecanismo que lleva a esta remodelación participa de manera muy importante el sistema renina angiotensina,<sup>7</sup> que es estimulado por la hiperuricemia.<sup>2</sup> Aunado a lo anterior, se ha reportado rigidez arterial en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad,<sup>8</sup> en los que la rigidez arterial se asocia con el índice de masa corporal y la adiposidad;<sup>9</sup> resulta interesante que nuestros pacientes tenían índice de masa corporal y perímetro abdominal aumentados, lo que contribuye a entender la correlación entre IBT mayor de 1.3 y concentraciones séricas elevadas de ácido úrico.

El IBT disminuido diagnostica enfermedad arterial periférica, habitualmente por aterosclerosis;<sup>5</sup> el hecho de no haber encontrado correlación entre las concentraciones de ácido úrico y el IBT bajo podría deberse a que no incluimos pacientes diabéticos ni hipertensos, lo que podría sesgar nuestros resultados, este punto requiere analizarse en otro estudio.

La asociación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular se conoce desde hace tiempo, y son varios los mecanismos implicados, como aumento de la agregación plaquetaria, proliferación de músculo liso, inflamación crónica, además de favorecer la disfunción endotelial.<sup>2,10</sup> Asimismo, el tratamiento de la hiperuricemia con inhibidores de la xantina-oxidasa mejora la función endotelial<sup>11</sup> y la administración de allopurinol reduce la progresión del engrosamiento de la íntima-media en sujetos con antecedente de enfermedad vascular cerebral,<sup>12</sup> pero si el allopurinol reduce el riesgo cardiovascular en estos pacientes debe aclararse en estudios posteriores.

Nuestro estudio tiene como debilidad que el número de pacientes con IBT mayor de 1.3 fue pequeño; aunque la significación estadística fue alta y el IC95% se cumplió, sin duda se requieren más estudios acerca de este aspecto.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran correlación directa entre las concentraciones séricas de ácido úrico y el índice brazo-tobillo aumentado en sujetos jóvenes normotensos no diabéticos, lo que muestra la participación del ácido úrico en la disfunción vascular y la rigidez arterial.

## REFERENCIAS

1. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:210-216.
2. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hyperten* 2010;28:1234-1242.
3. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2008;197:159-163.
4. Cantú-Brito C, Chiquete E, Duarte-Vega M, Rubio-Guerra A y col. Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Rev Med Int Mex Seguro Soc* 2011;45:239-246.

5. Rubio-Guerra AF. Foro clínico: hipertensión en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Rev Invest Clin* 2013;65:263-268.
6. The task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
7. Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. Antihypertensive treatment and vascular extracellular matrix remodeling. *Cardiology* 2014;127:245-246.
8. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2010;28:1692-1698.
9. Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, O'Reilly C, et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension* 2009;53:611-616.
10. Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:125-143.
11. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2012;30:217-226.
12. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomized controlled trial. *Heart* 2014;100:1085-1092.

#### 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](http://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.



## Ventilación con liberación de presión de la vía aérea. Conceptos actuales

Rosado-Garduño P<sup>1</sup>, Ramírez-Ambriz PM<sup>2</sup>, Sánchez-Zúñiga MJ<sup>2</sup>, Sánchez-Pérez H<sup>3</sup>, Carrillo-Esper R<sup>4</sup>

### Resumen

La ventilación con liberación de presión de la vía aérea es una ventilación mecánica asistida limitada por presión, ciclada por tiempo, que permite realizar esfuerzos ventilatorios durante todo el ciclo respiratorio a través de una válvula de exhalación. Tiene varias ventajas sobre la ventilación convencional que incluyen el reclutamiento alveolar continuo, mejoría en la oxigenación, preservación de la ventilación espontánea, mejoría del estado hemodinámico y efectos potenciales de ventilación protectora. En este artículo se revisan los diferentes métodos propuestos en su programación y se resumirán los diferentes estudios relacionados con esta modalidad ventilatoria.

**PALABRAS CLAVE:** ventilación con liberación de presión de la vía aérea, ventilación mecánica, reclutamiento alveolar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):625-639.

## Airway pressure release ventilation. Current concepts.

Rosado-Garduño P<sup>1</sup>, Ramírez-Ambriz PM<sup>2</sup>, Sánchez-Zúñiga MJ<sup>2</sup>, Sánchez-Pérez H<sup>3</sup>, Carrillo-Esper R<sup>4</sup>

### Abstract

Airway pressure release ventilation (APRV) is a pressure-limited, time-cycle assisted mechanical ventilation, which allows ventilatory efforts throughout the respiratory cycle through an exhalation valve. It has many advantages over conventional ventilation, including continuous alveolar recruitment, improved oxygenation, preservation of spontaneous breathing, improved hemodynamics and potential lung protective effects. This paper reviews the different methods proposed for APRV settings and summarizes the different studies related to this ventilatory modality.

**KEYWORDS:** airway pressure release ventilation; mechanical ventilation; alveolar recruitment; acute respiratory distress syndrome

<sup>1</sup> Anestesiología. Medicina Crítica. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes. Servicio de Anestesiología, Hospital General Regional núm. 200, IMSS, Tecámac, Estado de México.

<sup>2</sup> Medicina Interna. Medicina Crítica. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Terapia Intensiva, Hospital Star Médica Lomas Verdes. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de mayo 2016

**Aceptado:** agosto 2016

### Correspondencia

Dr. Pavel Rosado Garduño  
rgpavel@me.com

### Este artículo debe citarse como

Rosado-Garduño P, Ramírez-Ambriz PM, Sánchez-Zúñiga MJ, Sánchez-Pérez H, Carrillo-Esper R. Ventilación con liberación de presión de la vía aérea. Conceptos actuales. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):625-639.

## ANTECEDENTES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda inicialmente lo describieron Ashbaugh y Petty como un síndrome caracterizado por infiltrados pulmonares difusos, con disminución de la distensibilidad pulmonar e hipoxemia.<sup>1</sup> Es la primera causa de insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos, con mortalidad de 30 a 60%.<sup>2,3</sup> La característica histopatológica del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es un patrón de lesión alveolar difusa en el que existen además múltiples áreas de colapso pulmonar e incremento en el agua extravascular pulmonar; la mayor parte ocurre en regiones dependientes del pulmón.<sup>4,5</sup> Un factor responsable del colapso alveolar es la pérdida funcional del factor surfactante por degeneración de los neumocitos tipo II, lo que resulta en la reducción del volumen pulmonar (*"baby lung"*), aumento de los cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia. En comparación con pacientes sanos, el volumen pulmonar total de los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda está reducido en más de 20%, situación que puede exacerbar la lesión pulmonar incluso al aplicar estrategias convencionales de ventilación protectora.<sup>6</sup>

La piedra angular en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es la ventilación mecánica; desde su descripción inicial se han diseñado varios modos de ventilación y oxigenación, desde la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, la ventilación en posición prona, la oxigenación por membrana extracorpórea o la ventilación con liberación de presión de la vía aérea.<sup>7-9</sup> Tonelli realizó una revisión de 159 estudios con distribución al azar y 29 metanálisis en la que evaluó los resultados de varias intervenciones específicas dirigidas a tratar el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; concluyó que únicamente la ventilación mecánica protectora y la ventilación prona tenían evidencia consistente y favorable sobre la evolución del síndrome de

insuficiencia respiratoria aguda.<sup>10</sup> El tratamiento farmacológico continúa siendo limitado, el cistracurio en fases tempranas es el único fármaco con resultados prometedores.<sup>11,12</sup>

Las imágenes tomográficas de alta resolución confirman que en los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda existen áreas pulmonares normales, consolidadas y sobredistendidas. Las áreas consolidadas y colapsadas están distribuidas predominantemente en las áreas dependientes del pulmón. El tratamiento de este colapso alveolar es la aplicación de presiones de distensión moderadas o "reclutamiento alveolar", término introducido por Lachmann a principios del decenio de 1990.<sup>13</sup> Existen varias técnicas descritas para reclutar alvéolos. La elección de la maniobra de reclutamiento se basa en las características clínicas del paciente y modo ventilatorio utilizado.<sup>14</sup> Las maniobras de reclutamiento alveolar pueden ser efectivas y mejorar el intercambio de gases; sin embargo, sus efectos no son sostenidos. La ventilación con liberación de presión de la vía aérea puede considerarse una maniobra de reclutamiento continuo.<sup>15</sup>

El objetivo de esta revisión es poner a consideración de los interesados la evidencia actual de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea, sus efectos en los diferentes órganos y sistemas y su repercusión en desenlaces en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Además, se abordan conceptos de programación y ajustes de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea.

### Ventilación con liberación de presión de la vía aérea

Downs y Stock la describieron en 1987 en una serie de estudios realizados en modelos animales de lesión pulmonar aguda con el argumento de mantener la adecuada ventilación alveolar

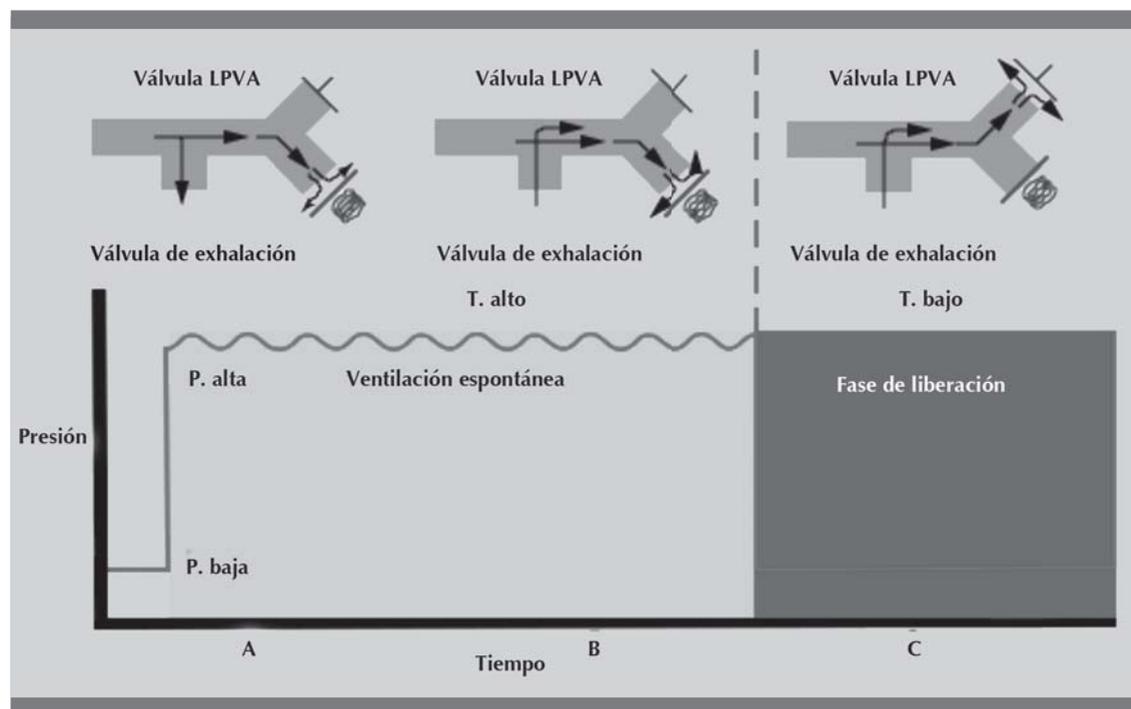


al permitir esfuerzos ventilatorios durante todo el ciclo respiratorio.<sup>16,17</sup> Está disponible desde mediados del decenio de 1990 en varios ventiladores con diferentes denominaciones: Puritan Bennett (Bi-Level),<sup>18</sup> Servo-i (BiVent),<sup>19</sup> Dräger Evita XL (BiPAP)<sup>20</sup> y Hamilton (DuoPAP).<sup>21</sup> La ventilación con liberación de presión de la vía aérea es esencialmente una ventilación con presión positiva continua de la vía aérea, limitada por presión y ciclada por tiempo que permite la ventilación espontánea independientemente de la fase del ciclo ventilatorio gracias a una válvula de exhalación y que a diferencia de la ventilación con presión de la vía aérea bifásica (BiPAP), no tiene restricciones en los esfuerzos ventilatorios (Figura 1).<sup>22,23</sup>

### Efectos

Se han realizado varios estudios para evaluar los efectos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en diferentes variables, de los que destacan los siguientes.

*Ventilación espontánea.* Una de las grandes ventajas de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea, comparada con otros modos convencionales de ventilación mecánica controlados por presión, es la posibilidad de realizar ventilaciones espontáneas durante todo el ciclo respiratorio. Estudios de medicina nuclear han demostrado que existe mejor distribución del gas inhalado durante la



ventilación espontánea gracias al movimiento de las secciones posteriores musculares del diafragma, logrando que el gas alcance regiones dependientes del pulmón, previniendo de esta manera la formación de atelectasias y promoviendo el reclutamiento alveolar, con lo que se consigue la disminución de los cortocircuitos intrapulmonares y, por tanto, mejor oxigenación.<sup>24,25</sup> Cuando a la presión positiva continua de la vía aérea se le agregan ventilaciones espontáneas existe disminución de incluso 7% de los cortocircuitos intrapulmonares y de 6 a 7% del espacio muerto fisiológico reflejado en menores concentraciones arteriales de PaCO<sub>2</sub> y niveles más altos de oxigenación, comparado con otros modos de ventilación controlados por presión.<sup>17,26-28</sup> Wrigge,<sup>29</sup> al utilizar mediciones densitométricas por tomografía en modelos animales de lesión pulmonar, observó que los volúmenes de pulmón aereado eran significativamente mayores en el grupo al que se le había permitido realizar esfuerzos ventilatorios bajo ventilación con liberación de presión de la vía aérea (752±203 vs 353±104 mL, p<0.01); además, la ventilación espontánea incrementó las concentraciones de PaO<sub>2</sub> y el índice de oxigenación. Un hallazgo interesante en este estudio fue que el incremento de la aereación pulmonar y oxigenación se derivaron del reclutamiento de alvéolos en áreas dependientes del pulmón y no por sobredistensión de las áreas pulmonares no afectadas por el proceso inflamatorio del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lo que apoya el papel de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en la protección alveolar. Estos estudios establecieron que las ventilaciones espontáneas disminuyen los cortocircuitos intrapulmonares gracias a la redistribución del flujo sanguíneo capilar pulmonar y reclutamiento pasivo de alvéolos colapsados en áreas dependientes del pulmón sin sobredistender los alvéolos sanos, lo que permite el intercambio efectivo de gases sin afectar los preceptos de la ventilación protectora.

*Sedación y administración de bloqueadores neuromusculares.* La ventilación con liberación de presión de la vía aérea ha ganado popularidad por la posibilidad de disminuir los requerimientos de sedación y administración de bloqueadores neuromusculares, intervenciones que en la actualidad se recomiendan ampliamente por su efecto no sólo económico, sino también en la reducción de complicaciones asociadas con la administración de grandes dosis de sedantes.<sup>30</sup> La reducción en las dosis de fármacos sedantes no sólo mejora el bienestar del paciente, sino que también la menor profundidad en la sedación permite al paciente interactuar con el personal médico y su familia.

Existen pocos estudios enfocados a examinar los efectos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en los requerimientos de los sedantes y los resultados a favor de este beneficio propuesto no son concluyentes debido a importantes sesgos metodológicos detectados en ellos. En un análisis prospectivo, con distribución al azar de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo secundario a politraumatismo, Putensen reportó que los pacientes con ventilación con liberación de presión de la vía aérea requirieron de manera significativa menos días de ventilación mecánica y tuvieron menores requerimientos de fármacos sedantes, comparados con los sujetos en los que se utilizaron otros modos convencionales de ventilación mecánica,<sup>31</sup> resultados que fueron criticados debido a errores detectados en el proceso de selección y distribución al azar de los pacientes.<sup>32</sup> Rathgeber, en un estudio similar, reportó resultados muy parecidos; sin embargo, al igual que en el estudio de Putensen, se encontraron errores en el diseño metodológico y en la selección de los pacientes.<sup>33</sup> En un análisis *post hoc* de un gran estudio multicéntrico, prospectivo, que comparó la ventilación con liberación de presión de la vía aérea contra ventilación convencional controlada por presión en 23 unidades de cuidados intensivos de todo el mundo que incluyeron 468



pacientes, no se detectaron diferencias significativas en los días de la ventilación mecánica, tiempo de retiro del ventilador o días de estancia en terapia intensiva; con administración similar de sedantes en ambos grupos.<sup>34</sup> Asimismo, en un ensayo prospectivo observacional se reportó que las dosis totales de sedantes y la profundidad de la sedación fueron menores en los pacientes manejados con ventilación con liberación de presión de la vía aérea que en los pacientes tratados con ventilación controlada.<sup>35</sup> Kaplan, en un estudio piloto de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con ventilación con liberación de presión de la vía aérea, reportó reducción de aproximadamente 70% en la administración de bloqueadores neuromusculares y de 30% en la administración de sedantes.<sup>36</sup> La evidencia que confirme que la administración de ventilación con liberación de presión de la vía aérea disminuye los requerimientos de sedantes y de bloqueadores neuromusculares es escasa, poco contundente y debe interpretarse con precaución. El uso irracional de la sedación y los relajantes neuromusculares en ventilación con liberación de presión de la vía aérea podría atribuirse al entendimiento poco preciso por parte de los clínicos de los principios fisiológicos y técnicos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea, tal como lo describió Rose en un interesante estudio en el que encontró que existe demasiada ambigüedad entre los médicos para distinguir las diferencias fisiológicas y técnicas entre la ventilación con liberación de presión de la vía aérea y otros modos de ventilación mecánica, situación que podría influir en las metas y estrategias de sedación.<sup>37</sup> Observaciones recientes en relación con las asincronías paciente-ventilador y su asociación con mayor mortalidad explican y justifican la administración de bloqueadores neuromusculares en fases tempranas del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda;<sup>38</sup> sin embargo, la creencia de que disminuir los mecanismos de estrés alveolar aun en fases intermedias o tardías podría

repercutir de manera positiva en la evolución de la enfermedad hace que el manejo de la ventilación espontánea sea tan confuso que aún se administren dosis altas de sedantes y relajantes neuromusculares incluso en fases tardías de la enfermedad, cuando ya no existe beneficio alguno reportado. En dos estudios en los que se investigaron las propiedades y efectos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en la evolución del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda se observó que poco más de 10% de los pacientes de un estudio<sup>39</sup> y cerca de 26% del otro<sup>34</sup> recibieron bloqueadores neuromusculares sin justificación precisa, resultados que sugieren que la ventilación con liberación de presión de la vía aérea se usa y manipula como un modo controlado de ventilación mecánica convencional en el que se aplican las mismas estrategias de sedación.

*Hemodinamia.* La ventilación con liberación de presión de la vía aérea es bien tolerada hemodinámicamente y muchos de sus efectos a este nivel pueden relacionarse con las bajas presiones de la vía aérea aplicadas, comparadas con otros modos convencionales de ventilación que se traducen en disminución de la presión intratorácica y, por tanto, en disminución de las presiones en las cavidades cardiacas derechas, lo que mejora el retorno venoso, el estiramiento miomuscular y la contractilidad miocárdica y, de esta manera, el gasto cardiaco; cambios reflejados en menor consumo de agentes vasopresores e inotrópicos.<sup>31,36,40-43</sup> En 12 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con ventilación con liberación de presión de la vía aérea se identificó aumento en el índice cardiaco (5.6 vs 5 L/min/m<sup>2</sup>, p<0.05), en la fracción de eyección del ventrículo derecho (41 vs 32%, p<0.05) y en el índice de volumen al final de la diástole de ventrículo derecho (136 vs 123 mL/m<sup>2</sup>, p<0.05), en comparación con pacientes que recibieron alguna otra estrategia de ventilación controlada. Estos cambios hemodinámicos, junto con la gran

cantidad de alvéolos reclutados durante la ventilación espontánea permitida en la ventilación con liberación de presión de la vía aérea, contribuyen a la mejoría en la oxigenación arterial pulmonar y sistémica y, por tanto, a la disminución e incluso eliminación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica característica del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>29,44</sup>

Otros efectos hemodinámicos identificados con el uso de ventilación con liberación de presión de la vía aérea son la disminución de la  $VO_2$  que lleva al incremento en la extracción de oxígeno ( $23\pm 1\%$  vs  $21\pm 1\%$ ,  $p<0.05$ )<sup>28</sup> y la disminución de los  $Qs/Qt$  después de ocho horas del inicio de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea ( $20.6$  vs  $13.9\%$ ,  $p<0.01$ ).<sup>45</sup>

*Perfusión orgánica.* La disminución en la presión intratorácica y el incremento en el gasto cardiaco relacionado con la ventilación con liberación de presión de la vía aérea tienen efectos positivos en el flujo sanguíneo renal, intestinal y, se supone, cerebral. Se determinó que la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal efectivo se optimizaron en 12 pacientes con ventilación con liberación de presión de la vía aérea, lo que demuestra que esta estrategia de ventilación puede mejorar la perfusión orgánica independientemente del estado de la volemia o administración de vasopresores.<sup>40</sup> El mismo grupo de investigadores observó resultados similares en un estudio enfocado a determinar los efectos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en el flujo sanguíneo intestinal, dejando a la ventilación con liberación de presión de la vía aérea como una estrategia de ventilación atractiva en los pacientes con riesgo alto de isquemia intestinal o en pacientes con riesgo alto de hipertensión intraabdominal.<sup>46</sup> Este grupo también determinó que la ventilación con liberación de presión de la vía aérea no mejoró de manera significativa el flujo sanguíneo hepático.<sup>47</sup>

Los beneficios teóricos de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea en la perfusión cerebral y la presión intracraneal no se han confirmado en humanos y los pocos estudios realizados hasta el momento han arrojado resultados contradictorios. Al utilizar marcadores de lesión neuronal a través de microdiálisis cerebral, un estudio piloto realizado en modelos animales reportó cierta tendencia a la isquemia cerebral en el grupo con ventilación con liberación de presión de la vía aérea, comparado con el grupo al que se aplicó la estrategia ARDSnet,<sup>48</sup> resultados que pueden explicarse por las altas presiones de la vía aérea atribuidas al uso de una presión alta (P alta) demasiado elevada y prolongada (T alto) y a maniobras de espiración forzada aplicadas durante el estudio; situaciones que al incrementar la presión intratorácica afectan el retorno venoso y provocan congestión venosa cerebral, aumento de la presión intracraneal e isquemia. De manera controvertida Kreyer<sup>49</sup> observó incremento en el flujo sanguíneo cerebral y espinal en modelos animales de lesión cerebral con ventilación con liberación de presión de la vía aérea, cumpliendo los estándares de ventilación protectora internacionalmente recomendados; dejó en claro que la mejoría en la circulación cerebral fue secundaria a la reducción de la presión intratorácica promovida por los bajos volúmenes tidales programados, meta que puede cumplirse con cualquier otro modo de ventilación mecánica únicamente apeándose a las recomendaciones de ventilación protectora.

#### **Ventilación con liberación de presión de la vía aérea en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda**

*Ventilación con liberación de presión de la vía aérea como modo de ventilación mecánica temprana en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda*

A la ventilación con liberación de presión de la vía aérea se le han atribuido ventajas sobre la



ventilación convencional, como reclutamiento alveolar continuo, mejoría sustancial en la oxigenación en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y efectos potenciales de protección pulmonar.<sup>50</sup> A pesar de estos beneficios, la ventilación con liberación de presión de la vía aérea sigue considerándose un tratamiento de rescate reservado a los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave que no responden a otras estrategias de ventilación mecánica.<sup>51</sup> Investigaciones recientes realizadas en modelos experimentales de sepsis y choque hemorrágico han demostrado que la aplicación temprana de ventilación con liberación de presión de la vía aérea puede prevenir la aparición de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lo que sugiere que adoptar esta estrategia de ventilación mecánica de manera temprana en sujetos con riesgo alto de lesión pulmonar puede atenuar la respuesta inflamatoria, disminuir la permeabilidad pulmonar, el edema alveolar y la degradación del surfactante.<sup>52-54</sup> En un estudio observacional realizado en pacientes con traumatismo grave, el mismo grupo de investigadores confirmó que la aplicación temprana de ventilación con liberación de presión de la vía aérea reduce la incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la mortalidad, en comparación con la ventilación mecánica convencional.<sup>55</sup> Al integrar estos resultados se confirma que la práctica actual de la medicina crítica debe ser más proactiva que reactiva y que el cuidado de los pacientes con riesgo alto de padecer síndrome de insuficiencia respiratoria aguda debe ser imperativo.

#### *Agua vascular extrapulmonar*

El agua vascular extrapulmonar (*ELWI: extra-vascular lung water index*) tiene importancia crítica en la fisiopatología del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y niveles arriba de 7 mL/kg se asocian de manera importante con peor oxigenación y mayor mortalidad.<sup>56</sup>

Medir el índice de agua vascular extrapulmonar debe ser prioridad en el manejo rutinario de los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, especialmente secundario a sepsis.<sup>57</sup> Un estudio piloto relevó que el uso de ventilación con liberación de presión de la vía aérea disminuye de manera sustancial el índice de agua vascular extrapulmonar en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>58</sup> Las teorías sugeridas de este importante efecto de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea son incremento en la superficie de alvéolos reclutados que facilita la absorción del agua vascular extrapulmonar, incremento del gasto cardíaco que reduce las presiones hidrostáticas vasculares y la mejoría del drenaje linfático peribronquial secundario a los cambios de presión pleurales presentes durante los esfuerzos ventilatorios permitidos durante la ventilación con liberación de presión de la vía aérea. Se requieren más investigaciones con el objetivo de expandir el uso de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea no sólo a los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sino también para aplicarlo en pacientes con edema pulmonar de origen cardiogénico en los que de manera similar el índice de agua vascular extrapulmonar está elevado.

#### *Lesión pulmonar inducida por el ventilador*

Cerca de 25% de los pacientes que requieren ventilación mecánica por alguna enfermedad extrapulmonar sufren lesión pulmonar inducida por el ventilador.<sup>59</sup> Varios mecanismos están implicados en la fisiopatología de esta lesión (volutrauma, barotrauma, biotrauma y atelectrauma), todos relacionados con altas presiones de distensión alveolar.<sup>60</sup> La ventilación con liberación de presión de la vía aérea tiene muchas características que conceptualmente pueden minimizar el riesgo de sobredistensión, como: bajas presiones de distensión alveolar, bajos volúmenes tidales y reclutamiento alveolar con-

tinuo que prevengan mecanismos de reapertura y colapso continuos.<sup>32,50</sup> Un estudio reciente realizado en modelos animales confirmó esta teoría al demostrar que la ventilación con liberación de presión de la vía aérea reduce los cambios histopatológicos, la existencia de proteínas en el lavado broncoalveolar y la pérdida de factor surfactante característicos de la lesión pulmonar inducida por el ventilador.<sup>61</sup> Otro estudio similar identificó concentraciones más bajas de la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB-1) en el lavado broncoalveolar de sujetos con ventilación con liberación de presión de la vía aérea comparados con los que se ventilaron de manera convencional.<sup>62</sup> Patel,<sup>63</sup> en un pequeño estudio realizado en humanos que comparó ventilación con liberación de presión de la vía aérea contra la ventilación protectora siguiendo el modelo de ARDSnet, encontró los mismos niveles de seguridad y resultados en ambos métodos de ventilación contra la lesión pulmonar inducida por el ventilador. En la actualidad, varios estudios similares en humanos están en proceso con resultados preliminares semejantes. Aplicar estos hallazgos a la práctica clínica diaria reduciría de manera importante una complicación grave al utilizar una intervención común.

#### *Mortalidad*

Desde que se describió hace más de 15 años, la ventilación protectora había sido la única estrategia de ventilación que demostró reducción en la mortalidad en los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>64</sup> Hace poco la ventilación prona reportó beneficios similares y puede recomendarse ampliamente en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave.<sup>65</sup> Existen pocos estudios que reporten los mismos resultados al utilizar ventilación con liberación de presión de la vía aérea y éstos muestran importantes sesgos metodológicos;<sup>31,34,66</sup> sin embargo, tampoco se ha reportado mayor mortalidad o inferioridad al utilizar ventilación

con liberación de presión de la vía aérea. En la actualidad se realizan dos estudios en humanos que comparan la ventilación con liberación de presión de la vía aérea contra el modelo ARDSnet de ventilación protectora y se espera obtener resultados favorables que ayuden al intensivista a ampliar la gama de estrategias de ventilación mecánica en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de manera segura y efectiva.<sup>67,68</sup>

#### *Oxigenación*

Muchos estudios que comparan a la ventilación con liberación de presión de la vía aérea con la ventilación mecánica convencional reportaron mejoría en los niveles de oxigenación y hemodinamia a favor de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea.<sup>31,33,34,55,58,69-71</sup> Esto ha llevado a los intensivistas a dejar el uso de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea únicamente para pacientes en los que han fallado otras estrategias convencionales de ventilación. El retraso en la aplicación de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea hasta que la evolución de la enfermedad limita su propio manejo ha causado la apreciación entre los intensivistas de que se trata de una estrategia de ventilación poco efectiva o incluso nociva. El pulmón es más reclutable en etapas tempranas del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (<96 h),<sup>72</sup> el uso temprano de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea puede tener beneficios si se aplica apropiadamente en estas fases.<sup>73</sup>

#### **Ventilación con liberación de presión de la vía aérea para retiro de la ventilación mecánica**

El retiro de la ventilación mecánica implica cerca de 40% del tiempo total del soporte mecánico ventilatorio.<sup>74</sup> Están bien descritos los mecanismos por los que la ventilación mecánica causa atrofia diafragmática y debilidad muscular, situa-



ción que puede prolongar el proceso de retiro de la ventilación y aumentar las complicaciones asociadas con ella.<sup>75</sup> La ventilación espontánea permitida durante la ventilación con liberación de presión de la vía aérea y su asociación con menor administración de sedantes podrían disminuir el tiempo de retiro de la ventilación. Algunos autores han descrito disminución en el tiempo de retiro de la ventilación al utilizar ventilación con liberación de presión de la vía aérea, con lo que se reduce progresivamente el nivel de la presión alta y el tiempo alto, convirtiéndola a una presión positiva continua de la vía aérea como prueba de ventilación espontánea;<sup>44,76</sup> sin embargo, ninguno de estos estudios está dirigido a comparar el tiempo de retiro de la ventilación mecánica al utilizar ventilación con liberación de presión de la vía aérea contra otros modos convencionales de retiro de la ventilación mecánica.

#### **Desventajas de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea**

Un pequeño estudio no controlado reportó que la ventilación espontánea puede incrementar el consumo de oxígeno en los músculos respiratorios incluso en 25%.<sup>77</sup> En otro estudio en modelos animales, la perfusión del diafragma, de los músculos intercostales y músculos espiratorios se incrementó 2,500, 900 y 300%, respectivamente, durante la ventilación espontánea,<sup>78</sup> lo que sugiere que el incremento en la perfusión de los músculos respiratorios podría tener consecuencias adversas al afectar el flujo sanguíneo de órganos vitales especialmente en estados de choque. Asimismo, Uyar no encontró diferencias significativas en humanos en la extracción de oxígeno entre pacientes con ventilación espontánea y ventilación controlada.<sup>79</sup>

Los esfuerzos ventilatorios pueden incrementar el gradiente de presión transcapilar y generar edema pulmonar.<sup>80</sup> El efecto de la ventilación

espontánea en la formación de edema pulmonar durante la ventilación con liberación de presión de la vía aérea es potencialmente dependiente del nivel de la presión alta y la relación I:E usada; sin embargo, las ventilaciones espontáneas vigorosas pueden sobrevenir en cualquier otro modo de ventilación mecánica convencional; este efecto adverso no es exclusivo de la ventilación con liberación de presión de la vía aérea.<sup>81</sup>

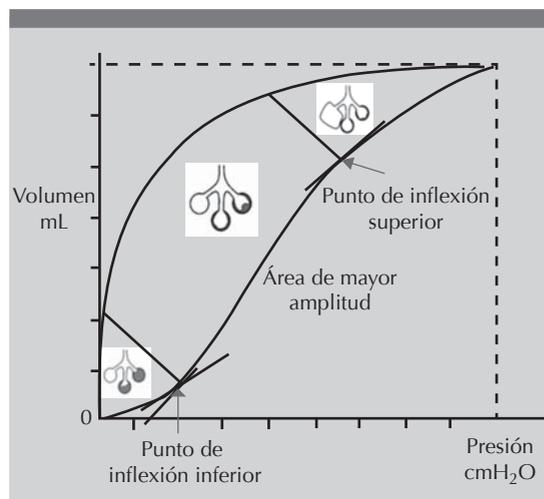
#### **Programación**

Como cualquier otra estrategia de ventilación, en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda el objetivo es ventilar el pulmón, manteniendo presiones de protección alveolar, monitoreado a través de la curva de presión-volumen el área de mayor amplitud, entre el punto de inflexión inferior y superior, sitio en el que el volumen pulmonar y las presiones de la vía aérea son adecuados para la oxigenación y protección alveolar (Figura 2).<sup>82</sup>

Al momento de iniciar la programación debemos considerar que los parámetros más estudiados son presión baja y tiempo bajo.<sup>83</sup> Existen dos propuestas de manejo.

1. La primera de ellas propone programar el tiempo bajo demasiado corto; esto asociado con programar presión baja en 0 cmH<sub>2</sub>O, con esto se pretende alargar la relación I:E y favorecer la aparición de hiperinflación pulmonar.
2. La otra propuesta sugiere aumentar la duración del periodo bajo con el objetivo de eliminar la hiperinflación pulmonar; al mismo tiempo, incrementar el nivel de presión baja, con lo que se pretende evitar el colapso alveolar.<sup>51</sup>

Los cinco parámetros que se necesitan programar cuando se utiliza ventilación con liberación de presión de la vía aérea son: 1) fracción inspirada



**Figura 2.** Curva presión-volumen en la que se observan los puntos de inflexión inferior y superior. Entre ellos se aprecia el área de mayor amplitud entre las ramas inspiratoria y espiratoria, sitio en el que el volumen pulmonar y la presión alveolar son seguros para lograr la oxigenación adecuada sin sobredistensión alveolar.

de oxígeno, 2) presión alta (P. alta), 3) tiempo alto (T. alto, tiempo en el que se alcanza la presión alta), 4) presión baja (P. baja), 5) tiempo bajo (T. bajo, tiempo en el que se alcanza la presión baja). Cuadro 1

De manera inicial deben tomarse en cuenta los valores de presión y tiempo alto porque son los principales determinantes de la presión media de la vía aérea y tienen relación intrínseca con la oxigenación e intercambio gaseoso. El gradiente de presión entre presión alta, presión baja, tiempo bajo y ventilación minuto espontánea del paciente son los principales determinantes de la ventilación alveolar y, por ende, de la eliminación de CO<sub>2</sub>.

Algunos autores recomiendan evaluar el asa de presión-volumen, posteriormente seleccionar presión alta por debajo de punto de inflexión superior y la presión baja por encima del pun-

**Cuadro 1.** Parámetros de programación iniciales de ventilación con liberación de presión de la vía aérea

Presión alta	Presión meseta deseada (25-30 cmH <sub>2</sub> O)
Presión baja	0 cmH <sub>2</sub> O
Tiempo alto	4-6 segundos
Tiempo bajo	0.2-0.8 segundos (enfermedad restrictiva) 0.8-1.5 segundos (enfermedad obstructiva)
FiO <sub>2</sub>	Inicial al 100%

to de inflexión inferior dentro de la porción inspiratoria de la curva pretendiendo evitar sobredistensión alveolar (Figura 2). Éste es el método más fisiológico estudiado en los modos convencionales de ventilación.<sup>84</sup> Pese a ello, en la práctica clínica existen ciertas dificultades técnicas para obtener una curva presión-volumen clara, por lo que los pacientes con frecuencia son relajados o sedados profundamente, lo que genera controversias en su aplicación. Otros autores recomiendan programar presión alta de acuerdo con la medición de la presión meseta dentro del modo controlado por volumen o en relación con la presión máxima dentro del modo controlado por presión.<sup>64</sup> La recomendación general es limitar la presión alta de 30 a 35 cmH<sub>2</sub>O y programar la presión baja en 0 cmH<sub>2</sub>O aunado a un tiempo bajo muy corto con lo que se crea intencionalmente atrapamiento de aire. Con esta técnica se pretende evitar presiones inspiratorias altas, pero debe tomarse en cuenta que el volumen corriente resultante es variable y puede ser mayor al aceptado como estándar de protección alveolar debido al esfuerzo inspiratorio espontáneo del paciente.<sup>64</sup> Otras estrategias se han diseñado con la finalidad de optimizar los parámetros en relación con la presión baja, con el objetivo de mantener niveles de protección alveolar con volúmenes de 4 a 6 mL/kg peso predicho, lo que resulta difícil en un paciente con ventilación espontánea que condiciona una amplia variabilidad en el volumen corriente. La recomendación general es programar la presión alta en relación con el nivel de presión meseta.<sup>50</sup>



El tiempo alto se programa en un rango de cuatro a seis segundos, con lo que se pretende mantener un tiempo inspiratorio alargado sin alterar la ventilación minuto necesaria y se mantenga la presión alveolar (presión meseta) inferior a 35 cmH<sub>2</sub>O (Figura 3).

En cuanto a la programación del tiempo bajo, debe tomarse en cuenta el tiempo que tarda en descender la curva de flujo espiratorio, tomar de 50 a 75% del flujo máximo para evitar el colapso alveolar o la generación de hiperinflación pulmonar. La cantidad de hiperinflación pulmonar generada es sumamente variable y depende de la programación de presión alta (asumir que presión baja es igual a 0 cmH<sub>2</sub>O), de la resistencia de la vía aérea y de la elastancia pulmonar, por lo que el tiempo bajo debe ajustarse para permitir una espiración completa y llevar el flujo espiratorio a cero. Algunos autores recomiendan programar el tiempo bajo de 0.2 a 0.8 segundos

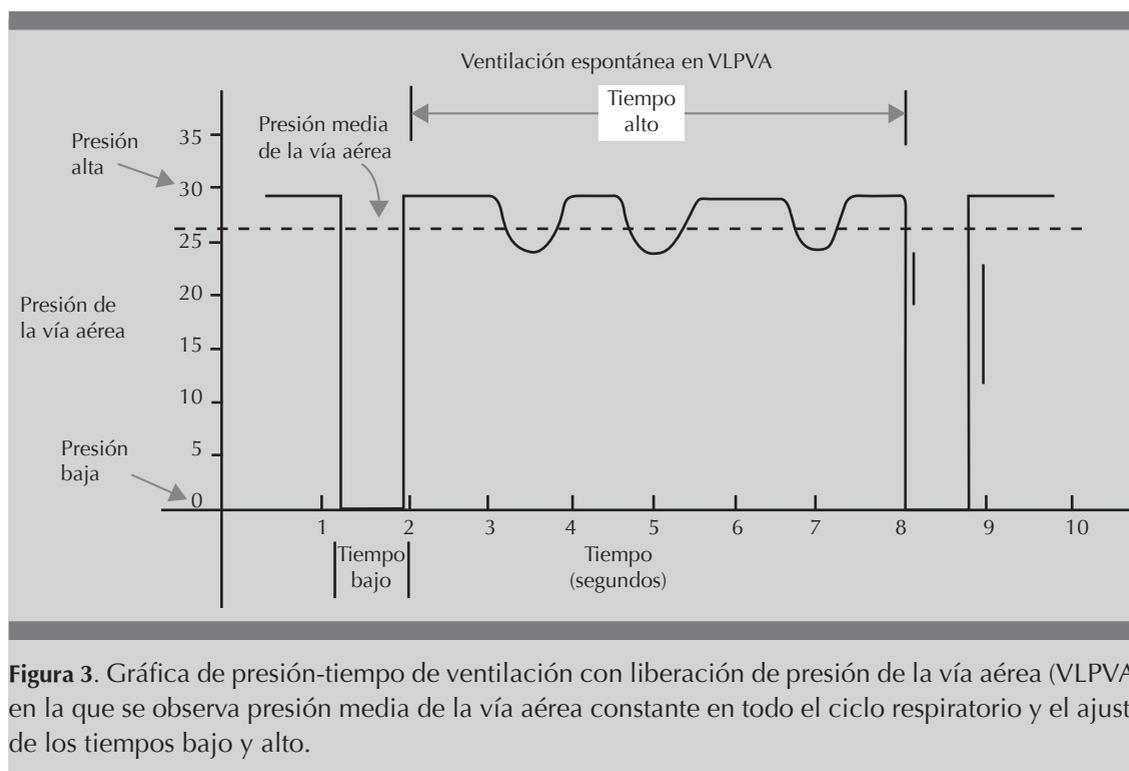
al tomar en cuenta que programar el tiempo bajo en el límite superior pudiera generar colapso alveolar y desreclutamiento si la presión baja es de 0 cmH<sub>2</sub>O (Figura 3).<sup>85,86</sup>

El aumento adicional de las presiones programadas incrementan de manera significativa la presión transpulmonar por encima de los niveles de seguridad, lo que contribuye a la aparición de lesión pulmonar inducida por el ventilador, principalmente durante los esfuerzos ventilatorios que ocurren en la presión alta.

#### Ajustes durante la ventilación con liberación de presión de la vía aérea

##### Oxigenación

En caso de mantenerse con hipoxemia, las maniobras que se recomiendan para su corrección son:



1. Aumentar presión alta, tiempo alto o ambos para incrementar la presión media de la vía aérea.
2. Cambiar de posición al paciente e incluso valorar realizar decúbito prono.<sup>44</sup>
3. Aumentar la  $FiO_2$ .

#### Corrección de $CO_2$

En caso de haber retención de  $CO_2$  se recomienda primero valorar la tolerancia a la hipercapnia y si cursa con repercusiones en el equilibrio ácido-base, las medidas a seguir son:

1. Aumentar el valor de la presión alta para aumentar el volumen minuto, siempre tratando de no exceder las presiones de protección alveolar.<sup>44,51,85</sup>
2. Disminuir el tiempo alto de manera progresiva de 0.05 a 0.1 segundos hasta obtener los niveles de  $CO_2$  deseados.
3. Disminuir la sedación para favorecer más ventilaciones espontáneas y volumen minuto.<sup>44</sup>

#### Retiro de la ventilación mecánica

El retiro de la ventilación mecánica en modo ventilación con liberación de presión de la vía aérea se realiza al reducir de manera gradual la presión alta e incrementar el tiempo alto para de esta forma llegar a una presión positiva continua de la vía aérea con ventilaciones espontáneas.<sup>44</sup> Al aumentar el tiempo alto se reduce la ventilación minuto proporcionada por el ventilador, mientras que la del paciente se incrementa porque se favorecen más ventilaciones espontáneas; sin embargo, es importante monitorear las concentraciones de  $CO_2$  si la ventilación con liberación de presión de la vía aérea se utiliza como método de retiro de la ventilación mecánica. Durante el retiro de la ventilación

bajo ventilación con liberación de presión de la vía aérea, la compensación automática del tubo debe programarse siempre en 100% para disminuir el trabajo respiratorio y las asincronías paciente-ventilador.<sup>85,86</sup>

#### CONCLUSIONES

La ventilación con liberación de presión de la vía aérea ha mostrado ser una estrategia ventilatoria segura en diferentes escenarios que se presentan cotidianamente en la unidad de medicina intensiva. Existe suficiente evidencia en nuestro medio para fundamentar su implementación como un modo ventilatorio convencional; sin embargo, la experiencia limitada y en especial la falta de información relacionada con esta modalidad ventilatoria han restringido su uso. Es necesario el desarrollo de programas educacionales dirigidos a los intensivistas y a todos los implicados en la ventilación mecánica para difundir el conocimiento relacionado con esta estrategia ventilatoria y el desarrollo de estudios multicéntricos nacionales para evaluar su efecto en el enfermo grave con lesión pulmonar aguda.

#### REFERENCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;12:319-323.
2. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011;37:1932-1941.
3. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554-562.
4. Dechert RE. The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:283-296.
5. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care* 2010;14:162.
6. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1644-1655.
7. Leaver SK, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2007;335:389-394.



8. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921-929.
9. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007;369:1553-1564.
10. Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JP. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med* 2014;40:769-787.
11. Duggal A, Ganapathy A, Ratnapalan M, Adhikari NK. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review. *Minerva Anestesiol* 2015;81:567-588.
12. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-1116.
13. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18:319-321.
14. Guerin C, Debord S, Leray V, Delannoy B, et al. Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2011;1:9.
15. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005;31:776-784.
16. Downs JB, Stock MC. Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. *Crit Care Med* 1987;15:459-461.
17. Stock MC, Downs JB, Frolicher D. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 1987;15:462-466.
18. Nellcor Puritan Bennett, BiLevel Option/800 Series Ventilators, 840 Ventilator System Operator's and Technical Reference Manual. Carlsbad, CA: Technical Publications Nellcor Puritan Bennett, 1999: Addendum-18.
19. Maquet Critical Care AB, Bi-Vent Functional description: Servo i Ventilator System V. 2.0 User's Manual (US edition). Solna, Sweden: Getinge, 2004;59-60.
20. Dräger Inc., APRV and PCV BIPAP, EVITA 4 Intensive Care Ventilator Operating Instructions (North America edition). Lubeck, Germany: Dräger Medizintechnik GmbH, 1999;62-69.
21. Hamilton Medical, DuoPAP (dual positive airway pressure) and DuoPAP (dual positive airway pressure with extended I:E times), Galileo Gold Operator's Manual (US edition). Rhazuns, Switzerland: Hamilton Medical AG, 2004;B10-B14.
22. Kuhlen R, Rossaint R. The role of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Respir Care* 2002;47:296-303.
23. McCunn M, Habashi NM. Airway pressure release ventilation in the acute respiratory distress syndrome following traumatic injury. *Int Anesthesiol Clin* 2002;40:89-102.
24. Hedenstierna G, Lattuada M. Gas exchange in the ventilated patient. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:39-44.
25. Antonsen K, Jacobsen E, Pedersen JE, Porsborg PA, Bonde J. [Invasive ventilation. Classification, technique and clinical experiences with BiPAP/APRV (Biphasic Positive Airway Pressure/Airway Pressure Release Ventilation)]. *Ugeskr Laeger* 1996;158:413-419.
26. Valentine DD, Hammond MD, Downs JB, Sears NJ, Sims WR. Distribution of ventilation and perfusion with different modes of mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1262-1266.
27. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1241-1248.
28. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2005;33:1090-1095.
29. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Defosse J, et al. Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology* 2003;99:376-384.
30. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
31. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:43-49.
32. Myers TR, MacIntyre NR. Respiratory controversies in the critical care setting: does airway pressure-release ventilation offer important new advantages in mechanical ventilator support? *Respir Care* 2007;52:452-458.
33. Rathgeber J, Schorn B, Falk V, Kazmaier S, et al. The influence of controlled mandatory ventilation (CMV), intermittent mandatory ventilation (IMV) and biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) on duration of intubation and consumption of analgesics and sedatives. A prospective analysis in 596 patients following adult cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:576-582.
34. González M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, Raymondos K, et al. Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Med* 2010;36:817-827.
35. Fan E, Khatri P, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Needham DM. Review of a large clinical series: sedation and analgesia usage with airway pressure release and assist-control ventilation for acute lung injury. *J Intensive Care Med* 2008;23:376-383.
36. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001;5:221-226.
37. Rose L, Hawkins M. Airway pressure release ventilation and biphasic positive airway pressure: a systematic review of definitional criteria. *Intensive Care Med* 2008;34:1766-1773.

38. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:633-641.
39. Walkey AJ, Nair S, Papadopoulos S, Agarwal S, Reardon CC. Use of airway pressure release ventilation is associated with a reduced incidence of ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary contusion. *J Trauma* 2011;70:42-47.
40. Hering R, Peters D, Zinserling J, Wrigge H, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1426-1433.
41. Garner W, Downs JB, Stock MC, Räsänen J. Airway pressure release ventilation (APRV). A human trial. *Chest* 1988;94:779-781.
42. Smith R, Smith D. Does airway pressure release ventilation alter lung function after acute lung injury? *Chest* 1995;107:805-808.
43. Davis KJ, Johnson D, Branson R, Campbell R, et al. Airway pressure release ventilation. *Arch Surg* 1993;128:1348-1352.
44. Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:228-240.
45. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier T. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1550-1556.
46. Hering R, Viehöfer A, Zinserling J, Wrigge H, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2003;99:1137-1144.
47. Hering R, Bolten JC, Kreyer S, Berg A, et al. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Med* 2008;34:523-527.
48. Davies SW, Leonard KL, Falls RK, Mageau RP, et al. Lung protective ventilation (ARDSNet) versus airway pressure release ventilation: ventilatory management in a combined model of acute lung and brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:240-251.
49. Kreyer S, Putensen C, Berg A, Soehle M, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on cerebral and spinal cord perfusion in experimental acute lung injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:323-329.
50. Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know? *Respir Care* 2012;57:282-292.
51. Dries DJ, Marini JJ. Airway pressure release ventilation. *J Burn Care Res* 2009;30:929-936.
52. Roy S, Sadowitz B, Andrews P, Gatto LA, et al. Early stabilizing alveolar ventilation prevents acute respiratory distress syndrome: a novel timing-based ventilatory intervention to avert lung injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:391-400.
53. Roy S, Habashi N, Sadowitz B, Andrews P, et al. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS a novel preventive approach to lung injury. *Shock* 2013;39:28-38.
54. Roy SK, Emr B, Sadowitz B, Gatto LA, et al. Preemptive application of airway pressure release ventilation prevents development of acute respiratory distress syndrome in a rat traumatic hemorrhagic shock model. *Shock* 2013;40:210-216.
55. Andrews PL, Shiber JR, Jaruga-Killeen E, Roy S, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:635-641.
56. Chung FT, Lin SM, Lin SY, Lin HC. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:956-961.
57. Sakka SG. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:274-284.
58. Daoud E, Abou El Fadl M, Farag H, Kapoor A. Effects of airway pressure release ventilation on extra vascular lung water in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Shock* 2013;16:19-36.
59. Gajic O, Dara S, Mendez J, Adesanya A, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:1817-1824.
60. Ricard J, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:2-9.
61. Emr B, Gatto LA, Roy S, Satalin J, et al. Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. *JAMA Surg* 2013;148:1005-1012.
62. Matsuzawa Y, Nakazawa K, Yamamura A, Akashi T, et al. Airway pressure release ventilation reduces the increase in bronchoalveolar lavage fluid high-mobility group box-1 levels and lung water in experimental acute respiratory distress syndrome induced by lung lavage. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:726-733.
63. Patel S, Sandhu R, Miller K, Cornman L, et al. Evaluation of airway pressure release ventilation compared to low tidal volume ventilation in ALI: prospective randomized pilot study. *Respir Care* 2005;50:1511-1525.
64. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
65. Guérin C, Reignier J, Richard JC, PROSEVA Study Group, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-2168.
66. Varpula T, Valta P, Niemi R, Takkunen O, et al. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:722-731.



67. Eliotte L. Airway pressure release ventilation (APRV) versus AC/VC conventional ventilation. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01339533>. Identificación: NCT01339533.
68. Zhou Y. Airway pressure release ventilation (APRV) protocol early used in acute respiratory distress syndrome. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639364>. Identificación: NCT02639364
69. Delgado EM, Cavallazzi R, Baram M, Gradwell G, et al. Airway pressure release ventilation improves oxygenation and dead space ratio in medically critically ill patients with ARDS refractory to standard assist-control mechanical ventilation. *Chest* 2008;134:91002-92008.
70. McMullen SM, Meade M, Rose L, Burns K, Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG), et al. Partial ventilatory support modalities in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome-a systematic review. *PLoS One* 2012;7:40190.
71. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1-ventilatory strategies. *Chest* 2010;137:1203-1216.
72. Villagrà A, Ochagavía A, Vatua S, Murias G, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;15:165-170.
73. Marik PE, Machare E, Baram M, Gradwell G, et al. Effect of airway pressure release ventilation (APRV) with pressure support (PS) on indices of oxygenation and ventilation in patients with severe ARDS: a cohort study. *Crit Care Shock* 2009;12:43-48.
74. Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alía I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-350.
75. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:364-371.
76. Frawley PM, Habashi NM. Airway pressure release ventilation: theory and practice. *AACN Clin Issues* 2001;12:234-246.
77. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:9-13.
78. Rochester DF. Respiratory muscle blood flow and metabolism. In: Roussos C, Macklem PT, editors. *The thorax (Part A)*. New York: Marcel Dekker, 1985;89:393-429.
79. Uyar M, Demirag K, Olgun E, Cankayali I, Moral AR. Comparison of oxygen cost of breathing between pressure-support ventilation and airway pressure release ventilation. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:218-222.
80. Kallet RH, Alonso JA, Luce JM, Matthay MA. Exacerbation of acute pulmonary edema during assisted mechanical ventilation using a low-tidal volume, lung-protective ventilator strategy. *Chest* 1999;116:1826-1832.
81. Kallet RH, Campbell AR, Dicker RA, Katz JA, Mackersie RC. Effects of tidal volume on work of breathing during lung-protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:8-14.
82. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-1846.
83. Frawley PM, Habashi NM. Airway pressure release ventilation: Theory and practice. *AACN* 2001;12:234-236.
84. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respire Crit Care Med* 1998;158:194-202.
85. Porhomayon J, El-Solh AA, Nader ND. Applications of airway pressure release ventilation. *Lung* 2010;188:87-96.
86. Cohen JD, Shapiro M, Grozovski E, Lev S, et al. Extubation outcome following a spontaneous breathing trial with automatic tube compensation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 2006;34:82-86.

# zinolox 4G<sup>®</sup>

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación  
de **amplio** espectro<sup>1</sup>

- X Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común<sup>2</sup>
- X Efecto bactericida, elevados niveles tisulares<sup>3</sup>
- X Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días<sup>4,5</sup>



Cómoda  
Posología



5 NUEVA PRESENTACIÓN  
tabletas



1. McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimicrobial activity in the presence of gyrA mutations." *Antimicrob Agents Chemother* 58(5): 2912-2915. 2. Tolon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: 564-71. 3. Krasemann, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: 551-63. 4. Anzueto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." *Clin Infect Dis* 42(1): 73-81. 5. Anzueto, A. and M. Miravides (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic." Tolon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: 564-71. No. Reg. B78M2014. No. de Ingreso SSA: 163300202C3075





nuevo  
**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

40mg

80mg

Línea  
*cardiometabólica*

 **LIOMONT**



nuevo  
**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

Línea  
*cardiometabólica*







## Pericarditis recurrente idiopática

Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Salinas-Lezama E<sup>1</sup>, Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Resumen

La pericarditis recurrente idiopática afecta a 20-50% de los pacientes después del primer episodio de pericarditis aguda. Su causa y patogénesis son motivo de controversia; sin embargo, en la actualidad sabemos más de los procesos autoinmunitarios y de autoinflamación que podrían ser la causa, lo que nos ofrece nuevas pautas y opciones en el tratamiento. Su abordaje es el que le corresponde a una pericarditis aguda; sin embargo, el diagnóstico definitivo lo hacemos por exclusión de todas las causas conocidas y, por lo general, se hace de manera retrospectiva. La primera línea de tratamiento la constituyen los analgésicos no esteroideos con ácido acetilsalicílico y colchicina, los de segunda línea son los esteroideos en casos muy seleccionados y como nueva opción tenemos los antagonistas de los receptores de IL-1 (anakinra) como tratamiento específico.

**PALABRAS CLAVE:** pericarditis recurrente idiopática, diagnóstico, tratamiento.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):640-645.

## Idiopathic recurrent pericarditis.

Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Salinas-Lezama E<sup>1</sup>, Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Abstract

Idiopathic recurrent pericarditis occurs in 20 to 50% of patients after the first episode of acute pericarditis. Etiology and pathogenesis are controversial; however, nowadays it is known more about autoimmune and inflammatory processes that could be the cause, giving us new guidelines and treatment options. The approach corresponds to acute pericarditis; however, the definitive diagnosis is made by exclusion of all known causes and is usually done retrospectively. First line of treatment are the non steroidal analgesics with aspirin and colchicine, leaving as second line steroids for highly selected cases and as a new option the receptor antagonists of IL-1 (anakinra) as a specific treatment.

**KEYWORDS:** idiopathic recurrent pericarditis; diagnosis; treatment

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México

**Recibido:** 21 de junio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Ortega-Chavarría MJ, Salinas-Lezama E, Vicente-Hernández B, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Pericarditis recurrente idiopática. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):640-645.



## ANTECEDENTES

La pericarditis recurrente idiopática es la complicación más común y problemática de la pericarditis aguda y afecta a 20-50% de los pacientes que han tenido un primer episodio de pericarditis aguda, por lo general a las seis semanas del primer evento.<sup>1-3</sup>

Se caracteriza por la recurrencia de signos y síntomas de pericarditis después de un periodo libre de síntomas de por lo menos seis semanas, es más frecuente en hombres y su causa y patogénesis continúan siendo motivo de controversia.<sup>3-5</sup>

La pericarditis aguda se diagnostica sólo en 5% de los pacientes que llegan a la sala de urgencias con cuadros sugerentes de dolor torácico de origen no cardíaco. Incluso una tercera parte de los casos se asocia con miocarditis, con elevación de los biomarcadores de lesión cardíaca como la troponina I.<sup>6</sup>

### Causas

De 80 a 90% de los casos de pericarditis son de origen idiopático, de los que se sospecha una causa viral que no logra identificarse por métodos convencionales. El 10 a 20% se manifiesta posterior a eventos cardiovasculares, enfermedades del tejido conectivo (especialmente lupus eritematoso sistémico) y causas oncológicas. Dos causas poco comunes, determinadas genéticamente, son TRAPS que por sus siglas en inglés hacen referencia a un síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral y la fiebre mediterránea familiar, que afectan al pericardio con procesos inflamatorios repetitivos que ocasionan cuadros de pericarditis.<sup>7</sup>

Las causas que se han relacionado con pericarditis recurrente se clasifican de la siguiente manera:

### Infecciones

De acuerdo con las distintas series de casos clínicos reportados en la bibliografía, los virus más comúnmente relacionados son: echovirus, Coxsackie B, de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19 y herpes virus.<sup>5,8-10</sup>

En cuanto a las causas bacterianas, la más común es *Mycobacterium tuberculosis* (4-5%), sobre todo en pacientes con infección por VIH o SIDA.<sup>5,8-10</sup>

Respecto a hongos, los principales son: *Histoplasma*, blastomycosis, *Candida* y *Aspergillus*, sobre todo en pacientes con algún grado de inmunodepresión.<sup>5</sup>

Algunos de los patógenos mencionados no pueden identificarse fácilmente con estudios convencionales y requieren técnicas de biología molecular.<sup>5,8,9</sup>

### Causas autoinmunitarias

Un número significativo de casos de pericarditis recurrente idiopática se debe a reacciones inmunitarias contra patógenos, frecuentemente virales, existentes durante el evento de pericarditis aguda.<sup>8,9</sup>

En los últimos años se ha estudiado la evidencia de la base autoinmunitaria de ese padecimiento y se ha encontrado que la existencia de autoanticuerpos expuestos secundarios al daño pericárdico o miocárdico actúa como disparador de los receptores TOLL, que estimulan a las células B y T e inician el evento autoinmunitario. Las secuelas de pericardiotomía, infarto agudo de miocardio (síndrome de Dressler) o la colocación de marcapasos se han asociado con la liberación de autoantígenos cardíacos que estimulan la producción de anticuerpos anticorazón.<sup>5,8,11</sup>

Los anticuerpos nucleares (ANA) se han detectado en 43% de los pacientes con pericarditis recurrente en comparación con 9% de los controles sanos.<sup>5,12</sup> Su existencia no se relaciona con el pronóstico, riesgo de complicación o manifestaciones posteriores.<sup>12</sup>

La detección de anticuerpos anticorazón y anticélulas intercaladas ocurre en 67.5% de los pacientes y su existencia perpetúa la evolución del cuadro.<sup>5</sup>

La pericarditis recurrente se relaciona con vasculitis y enfermedades del tejido conectivo, especialmente con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, poliarteritis nodosa y otras vasculitis sistémicas. En muchos casos el daño pericárdico permanece silente hasta que se manifiestan signos de gravedad, como el derrame pericárdico importante.<sup>8</sup>

La existencia de citocinas proinflamatorias, como interleucinas (IL-6, IL-8) e interferón  $\gamma$  en el líquido pericárdico y ausente en plasma indica una reacción inflamatoria local.<sup>5,8</sup>

Las guías actuales sugieren que para el diagnóstico de causas autoinmunitarias se requiere la biopsia pericárdica, asociada con la existencia de autoanticuerpos séricos y con el estudio de factores causales probables.<sup>4</sup>

#### *Causas autoinflamatorias*

Sin una causa inmunológica o infecciosa identificable puede pensarse en causas autoinflamatorias, en las que ocurren mutaciones genéticas que alteran la respuesta inflamatoria normal, sin una aparente participación de autoanticuerpos o antígenos contra células T. Estos casos se caracterizan por episodios recurrentes de pericarditis, sin causa identificable y aparente, leucocitosis y antecedentes familiares de cuadros similares.<sup>9,12</sup> Los pacientes habitualmente

manifiestan periodos inflamatorios recurrentes, que inician en la edad pediátrica (excepcional en la etapa adulta), con incremento de los mediadores inflamatorios durante la agudización que alterna con periodos libres de síntomas en los que los mediadores inflamatorios están en valores normales.<sup>5,8</sup>

Los trastornos hereditarios autoinflamatorios con daño del sistema cardiovascular incluyen la fiebre mediterránea familiar, causada por la mutación del gen MEFV, que codifica a la proteína pirina y a los TRAPS (síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral), causado por la mutación TNFRSF1A, que codifica al receptor 55-kDa para el receptor del factor de necrosis tumoral alfa. La fiebre mediterránea familiar es la causa recesiva más común, mientras los TRAPS son las causas autosómica dominante más comunes de los trastornos autoinflamatorios; la pericarditis recurrente idiopática es la manifestación cardiovascular observada con más frecuencia en ambos casos. Los TRAPS de inicio en la etapa adulta se relacionan con eventos de poliserositis.<sup>5,8,9</sup>

#### **Diagnóstico**

Para el abordaje diagnóstico de la pericarditis aguda se requiere una biometría hemática, determinación de proteína C reactiva, biomarcadores de daño cardíaco (troponina I, CPK, CPK-MB) y pruebas de función hepática. Se debe solicitar un electrocardiograma de manera inicial en el que puede observarse elevación del ST con concavidad hacia arriba asociada con ondas T positivas, con posterior evolución a inversión simétrica de la onda T, no se asocia con onda Q, con el tiempo el segmento ST y las ondas T se normalizan. La indicación de realizar un ecocardiograma transtorácico es para determinar la existencia de derrame pericárdico, la función cardíaca y la existencia de alteraciones anatómicas. La toma



de una radiografía de tórax ayuda a descartar otras causas de dolor torácico.<sup>4,6,7</sup>

En términos clínicos el diagnóstico se realiza con la existencia de dolor torácico típico, además de uno de los siguientes: fiebre, frote pericárdico, cambios electrocardiográficos, evidencia ecocardiográfica de derrame pleural, elevación de marcadores de inflamación (leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación globular).<sup>13</sup> Se han usado también criterios (Cuadro 1), el diagnóstico se hace con dos de cuatro de ellos.<sup>4,7,14,15</sup> La elevación de la proteína C reactiva puede ser confirmatoria.<sup>16</sup>

Para el diagnóstico de pericarditis recurrente idiopática se requiere la exclusión de causas infecciosas y no infecciosas. El diagnóstico con frecuencia se realiza de manera retrospectiva.<sup>8,11</sup>

En los pacientes en los que se identifica causa autoinflamatoria, el diagnóstico se comprueba con la existencia de la mutación específica. Los eventos que ocurren y remiten espontáneamente tienen asociación estrecha con causas autoinflamatorias, así como la buena respuesta a tratamiento empírico con antiinflamatorios no esteroides (AINES).<sup>8,11</sup>

### Tratamiento

El tratamiento (independientemente de la causa infecciosa, autoinmunitaria o autoinflamatoria) debe iniciarse con AINES, ASA y colchicina; éste

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de pericarditis aguda

1. Dolor torácico de características pleuríticas que se alivia al inclinarse hacia adelante
2. Frote pericárdico
3. Elevación del segmento ST o depresiones del segmento PR de nueva aparición
4. Derrame pericárdico nuevo o empeoramiento de la ecocardiografía

es el tratamiento antiinflamatorio de primera elección de acuerdo con las recomendaciones europeas en casos de pericarditis recurrente.<sup>17</sup> El tratamiento se indica durante seis meses para lograr respuesta adecuada y evitar recurrencias. Se recomiendan dosis ajustadas al peso (0.5-0.6 mg dos veces al día en pacientes de más de 70 kg, 0.5-0.6 mg una vez al día en pacientes de menos de 70 kg).<sup>17,18</sup>

Con el tratamiento de primera línea con la combinación de AINES y colchicina se alivia 70 a 90% de los casos, con cursos repetidos en casos de recurrencia. Los esteroides son el tratamiento de segunda línea en casos seleccionados, como los asociados con enfermedades del tejido conectivo, embarazo, intolerancia a la ASA, contraindicación para recibir AINES y colchicina.<sup>17</sup> En un número pequeño de pacientes (menos de 5%), el cuadro no responde de manera adecuada al tratamiento de primera línea y se asocia con recurrencias en dos o tres episodios.<sup>4,6</sup>

Las guías recomiendan la administración de 1-1.5 mg/kg de prednisona durante un mes, con disminución de la dosis durante tres meses (con un total de cuatro meses de tratamiento). Para la reducción de dosis se requiere que el paciente se encuentre asintomático, con concentraciones de proteína C reactiva en límites normales.<sup>19</sup> En los casos de recurrencia, el incremento de la dosis debe hacerse a la mínima dosis efectiva, seguida de disminución de la dosis en los siguientes tres meses.<sup>4</sup> Debe tenerse en cuenta que la administración de esteroides ha demostrado un riesgo independiente de recurrencia.<sup>12</sup>

Se requiere la vigilancia del paciente con estudios de laboratorio en los que se incluye la determinación de las concentraciones séricas de transaminasas, creatinina y biometría hemática previo al inicio de la colchicina así como al mes y posteriormente de acuerdo con la evolución del paciente. Debe tenerse en cuenta

la interacción de la colchicina con macrólidos, estatinas y ciclosporina, así como los efectos gastrointestinales que afectan a 8-10% de los casos.<sup>18</sup> Las concentraciones séricas de proteína C reactiva son útiles para el seguimiento de la enfermedad.<sup>5</sup>

Como tercera línea de tratamiento pueden administrarse inmunosupresores, como azatioprina; algunos otros casos se benefician de fármacos modificadores de enfermedad, como el metotrexato.<sup>13,17</sup>

Todos los trastornos autoinflamatorios tienen diferentes características y opciones de tratamiento específicos, por lo que se requiere un diagnóstico en cada caso. El tratamiento con anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, tiene control efectivo del daño orgánico, de la fiebre y de la elevación de reactantes de fase aguda; su principal indicación son los casos resistentes de pericarditis recurrente; otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina G1 (IgG1), el anticuerpo monoclonal anti IL-1 $\beta$  canakinumab y el inhibidor de IL-1 riloncept. La administración de anakinra como monoterapia se ha asociado con control persistente en adultos y niños.<sup>8,11,13,17</sup>

#### *Pericardiectomía*

Se reserva para los casos resistentes a tratamiento con síntomas importantes y frecuentes, así como en casos de recurrencias frecuentes acompañadas de taponamiento cardiaco; se recomienda suspender el tratamiento con esteroides antes de realizar el procedimiento.<sup>4,6</sup>

#### **Pronóstico**

La tasa de recurrencia aumenta incluso en 50% después de una primera recurrencia, en particular si el paciente se trató con esteroides de manera inicial.<sup>20</sup>

El número de recurrencias y el intervalo entre ellas es variable en cada paciente, con tendencia a desaparecer con el tiempo.<sup>12</sup> En general, el pronóstico a largo plazo es bueno.<sup>4,8</sup>

#### **CONCLUSIÓN**

En la actualidad conocemos más acerca de la etiopatogenia de la pericarditis recurrente idiopática, lo que nos ha dado la pauta para indicar tratamientos específicos, dirigidos a la causa primaria, porque la identificación suele ser compleja; sin embargo, los tratamientos de primera línea convencionales aún tienen un lugar importante en el manejo de estos casos.

#### **REFERENCIAS**

1. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the Colchicine for Acute Pericarditis (COPE) Trial. *Circulation* 2005;112:2012-2016.
2. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart* 2004;90:1364-1368.
3. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. New and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:99-105.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, Budano L, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc* 2015;36:2921-2964.
5. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, Chiara DB, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev* 2012;12:60-65.
6. Seferovic P, Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, et al. Pericardial syndromes: An update after the ESC Guidelines 2004. *Heart Fail Rev* 2012;18:255-266.
7. Martin M. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2014;371:2410-2416.
8. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, Napodano S, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* 2015;14:90-97.
9. Rigante D, Napodano S, Lucherini OM, Magnotti F, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: a cross talk between autoimmunity and autoinflammation. *J Genet Syndr Gene Ther* 2004;03(2013).
10. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou E, et al. Infectome: A platform to trace infectious triggers of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:726-740.



11. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun Rev* 2009;8:400-404.
12. Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Idiopathic recurrent pericarditis: searching for Ariadne's thread. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:345-351.
13. Shankar B, Klein A, Zeft A. The use of IL-1 receptor antagonist (Ankinra) in the idiopathic recurrent pericarditis: A narrative review. *Cardiol Res Pract* 2016;2016:7840724. doi: 10.1155/2016/7840724.
14. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Diagnosis and management of pericardial diseases. *Nat Rev Cardiol Nature Reviews Cardiology* 2009;6:743-751.
15. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-928.
16. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation* 2011;123:1092-1097.
17. Schwier N, Tran N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin therapy for the treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Pharmaceuticals* 2016;9:2-18.
18. Imazio M. New clinical trials in acute and recurrent pericarditis. *Current Cardiol Rep* 2015;17:23.
19. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:45-50.
20. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. *Arch Intern Med* 2005;165:1987.

# Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio



## Editorial

Evangelina Andraca Alcalá  
eandraca@nietoeditores.mx

## Atención a clientes

Alejandra Nieto Sánchez  
anieto@nietoeditores.mx  
Celular: 04455-5966-4509

## Ventas

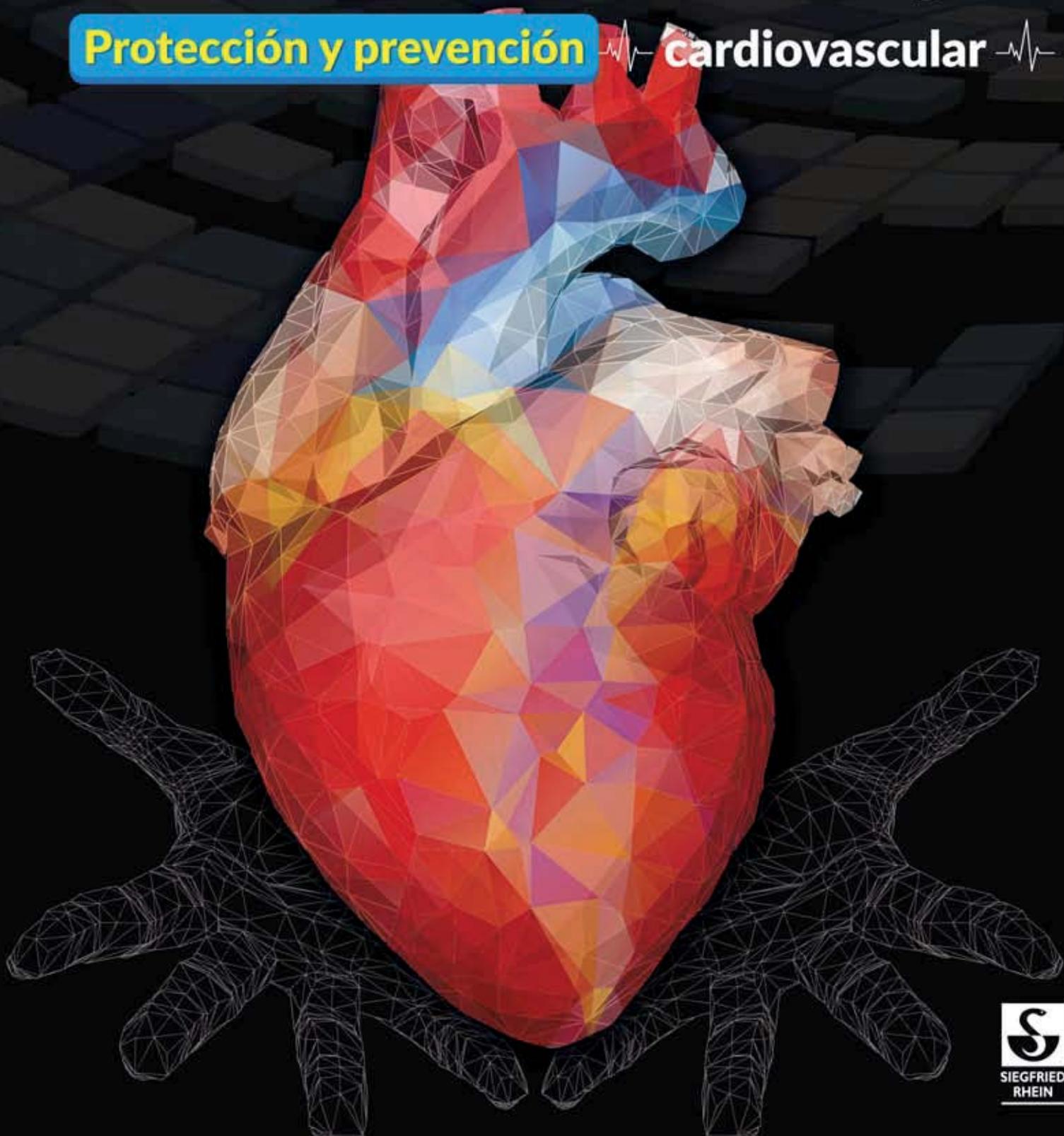
Georgina González Tovar  
ggonzalez@nietoeditores.mx  
Celular: 04455-1825-0224

# Litasina<sup>®</sup>

Ácido Acetilsalicílico **100 mg**

**Protección y prevención**

cardiovascular



# Litasina<sup>®</sup> *Ácido Acetilsalicílico* 100 mg

Protección y prevención cardiovascular

## PROTECCIÓN 3D

Cardio



Cerebro



Vascular



**Litasina<sup>®</sup>** es el **estándar de oro** en **prevención**, por su **costo y eficacia**.<sup>1,2</sup>

**Reduce el riesgo cardiovascular** en **PACIENTES:** (diabéticos, hipertensos, dislipidémicos, fumadores)

**Seguridad y protección gástrica.**



Cómoda Posología  
1 Vez al día

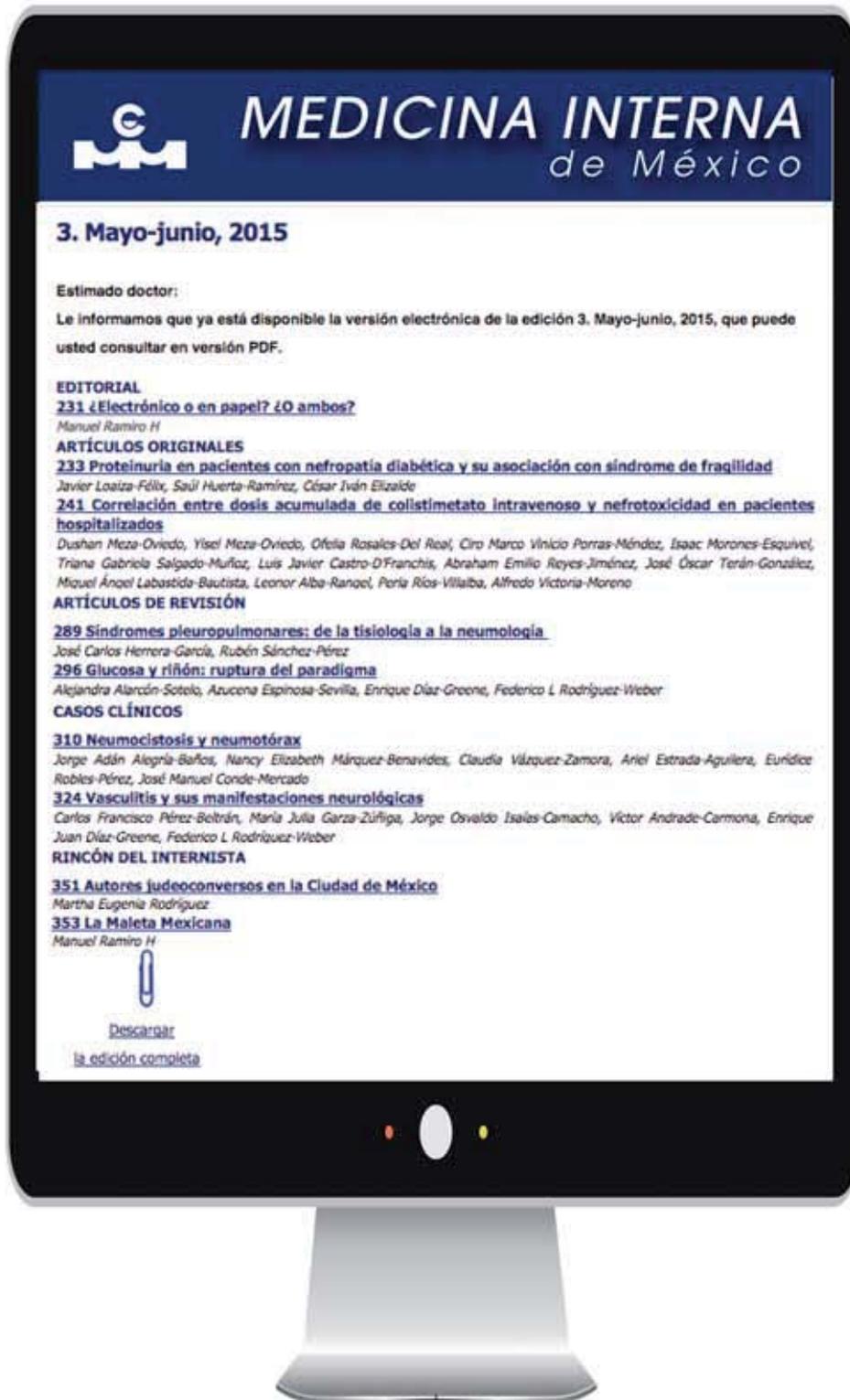


Referencias: 1. Douster M.G., Amarencu P., Chamorro A., et al. Ticlopidin versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet* 2011; 377: 2013-2022. 2. IPR del producto.

No. de Aviso SSA: 163300202C5591

# ¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México



SIN  
COSTO

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

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



## Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch

Sánchez-Díaz JS<sup>1</sup>, Martínez-Rodríguez EA<sup>4</sup>, Méndez-Rubio LP<sup>5</sup>, Peniche-Moguel KG<sup>2</sup>, Huanca-Pacaje JM<sup>1</sup>, López-Guzmán C<sup>1</sup>, Calyeca-Sánchez V<sup>3</sup>

### Resumen

En la unidad de cuidados intensivos las alteraciones del equilibrio ácido-base son comunes, aunque los datos epidemiológicos reales permanecen inciertos. De manera clásica usamos la ecuación Henderson-Hasselbalch para clasificar los trastornos del equilibrio ácido-base. El método tradicional puede complementarse con el exceso de base y la brecha aniónica, ambas descritas en 1977. Mantener la concentración de hidrogeniones del líquido extracelular en límites normales es la finalidad de los mecanismos compensadores. La función renal domina el mantenimiento del equilibrio ácido-base a largo plazo. El análisis y diagnóstico de los trastornos ácido-base deben basarse en el cuadro clínico del paciente y en la gasometría arterial; las concentraciones de sodio, cloro y potasio plasmáticos son indispensables. El abordaje diagnóstico de los trastornos ácido-base con el método "tradicional" de Henderson-Hasselbalch no permite explicar todos los trastornos ácido-base. Esta revisión se basa en este método porque sigue siendo el más utilizado en la práctica clínica diaria.

**PALABRAS CLAVE:** ácido-base, Henderson-Hasselbalch, exceso de base, anión gap, compensación, diagnóstico, acidosis metabólica, alcalosis metabólica, acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):646-660.

## Acid-base balance. Update. Henderson-Hasselbalch Theory.

Sánchez-Díaz JS<sup>1</sup>, Martínez-Rodríguez EA<sup>4</sup>, Méndez-Rubio LP<sup>5</sup>, Peniche-Moguel KG<sup>2</sup>, Huanca-Pacaje JM<sup>1</sup>, López-Guzmán C<sup>1</sup>, Calyeca-Sánchez V<sup>3</sup>

### Abstract

In the intensive care unit alterations in acid-base balance are common although the actual epidemiology remains uncertain. Conventionally Henderson-Hasselbalch equation is used to classify disorders of acid-base balance. The traditional method can be supplemented with base excess and anionic gap, described both in 1977. Keeping the hydrogen ion concentration of extracellular fluid within normal limits is the purpose of compensating mechanisms. Renal function dominates the maintenance of acid-base balance in the long term. Analysis and diagnosis of acid-base disorders should be based on the clinical picture of the patient and arterial blood gas analysis, the plasmatic

<sup>1</sup> Adscrito al Departamento de Medicina Crítica.

<sup>2</sup> Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Departamento de Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Jefe del servicio de Medicina Crítica.

Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Hospital de Especialidades Núm. 14, Unidad de Medicina de Alta Especialidad Núm. 189, IMSS, Veracruz.

<sup>4</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

<sup>5</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Cristóbal Colón, Campus Veracruz.

**Recibido:** 2 de junio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz  
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Méndez-Rubio LP, Peniche-Moguel KG y col. Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):646-660.



value of sodium, chloride and potassium are essential. The diagnostic approach to acid-base disorders with the “traditional” Henderson-Hasselbalch method does not explain all acid-base disorders, this review is based on this method because it remains the most widely used in clinical practice.

**KEYWORDS:** acid-base; Henderson-Hasselbalch; base excess; anion gap; compensation; diagnosis; metabolic acidosis; metabolic alkalosis; respiratory acidosis; respiratory alkalosis.

**Correspondence**

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz  
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

**ANTECEDENTES**

Un obstáculo por el que se carece de datos epidemiológicos sólidos acerca de los trastornos del equilibrio ácido-base lo representan las diversas definiciones o clasificaciones utilizadas para describirlos; esto limita nuestra capacidad de apreciar plenamente la incidencia real. En la unidad de cuidados intensivos las alteraciones del equilibrio ácido-base son comunes, aunque los datos epidemiológicos reales permanecen inciertos. Los trastornos del equilibrio ácido-base pueden tener un carácter primario, pero, por lo general, ocurren como complicación de una enfermedad preexistente.<sup>1</sup> De manera clásica usamos la ecuación Henderson-Hasselbalch para clasificar los trastornos del equilibrio ácido-base, ya sea en problema respiratorio ( $\text{CO}_2$  anormal), metabólico ( $\text{HCO}_3^-$  anormal) o ambos y para definir, además, cambios compensatorios. Usamos el exceso de base (EB) para valorar la magnitud de la anormalidad metabólica y la brecha aniónica (BA) para realizar diagnóstico diferencial.<sup>2,3</sup> El modelo de Stewart (teoría de la diferencia de iones fuertes) es otro método para abordar los trastornos ácido-base y se fundamenta en dos leyes fisicoquímicas: electroneutralidad y conservación de la masa. Gilfix replanteó las fórmulas de Stewart manteniendo el mismo modelo, pero

con la conveniente ventaja de simplificarlas. Durward utilizó la relación cloro/sodio para determinar la causa de la acidosis metabólica. Por último, Gunnerson recomendó un sistema de clasificación de la acidosis metabólica basado en los principios fisicoquímicos y del anión responsable predominante. A través del tiempo han aparecido diferentes métodos para abordar los trastornos ácido-base; cada uno con ventajas y limitaciones que es fundamental que el médico conozca para el diagnóstico y tratamiento precisos.<sup>4</sup> No debemos olvidar las consecuencias que los trastornos ácido-base pueden tener a diferentes niveles; incluso son responsables de disfunción orgánica de manera directa, pueden provocar edema cerebral, crisis convulsivas, arritmias cardíacas, vasoconstricción pulmonar, insuficiencia respiratoria y vasodilatación sistémica, así como disminuir la contractilidad miocárdica, entre otros.<sup>5</sup> A través de esta revisión desarrollaremos la teoría tradicional del enfoque ácido-base, además de proponer algoritmos diagnósticos que faciliten su interpretación.

El objetivo de este artículo es que el médico reconozca las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y de pronóstico de los trastornos ácido-base y esto lo ayude a ser preciso y rápido en la atención del paciente.

**MÉTODO**

Se realizó una revisión no sistemática de la bibliografía en bases de datos como PubMed, OvidSP y ScienceDirect. En la búsqueda avanzada se utilizaron los términos *acid-base disorders, acid-base equilibrium, acid-base imbalance, acidosis, alkalosis, Henderson-Hasselbalch theory*, incluidos en el título, resumen o palabras clave; la búsqueda se limitó a artículos publicados hasta diciembre de 2015. Se consultaron libros relacionados con el tema. La selección de artículos se hizo de acuerdo con el título y resumen, de manera que se clasificaron por relevancia para los autores; posterior a esto se revisaron de manera minuciosa según su contenido.

**Enfoque tradicional: Henderson-Hasselbalch**

Los iones hidrógeno (H<sup>+</sup>) son uno de los parámetros de mayor importancia en el equilibrio del estado ácido-base y su concentración depende de la interacción entre la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), la concentración en plasma de los iones bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) y de la disociación constante del ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), como lo determinó la ecuación de Henderson y Hasselbalch, que define el pH en su variante no logarítmica como [H<sup>+</sup>] = 24 + pCO<sub>2</sub>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Cuadro 1). El método tradicional puede complementarse con el exceso de base (EB), descrito por Siggaard-Andersen, y por la brecha aniónica (BA), descrita por Emmett y Narins, ambos en 1977. Son herramientas disponibles que de manera cotidiana agregamos al método tradicional para la interpretación de las alteraciones ácido-base.<sup>1,5</sup>

*Exceso de base (EB)*. Lo usamos para valorar la magnitud de la anormalidad metabólica. Representa el número de miliequivalentes adicionales de ácido o base que deben agregarse a un litro de sangre para normalizar el pH a una temperatura de 37°C; se divide en exceso de base (EB)

**Cuadro 1.** Parámetros normales

Acidemia	pH		Alcalemia
<7.35	7.35	7.45	>7.45
PaCO <sub>2</sub>			
<35	35	45	>45
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>			
<22	22	26	>26

y exceso de base estándar (EBE); la diferencia se explica porque la máquina de gases calcula EBE al estimar una hemoglobina de 5 g/dL del líquido extracelular. El exceso de base representa una medida del componente metabólico y es una herramienta práctica que de manera hipotética “corrige” el pH hasta 7.40, “ajustando” en primer término la PaCO<sub>2</sub> a 40 mmHg; esto permite la comparación del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> “corregido” con el valor normal conocido a dicho pH (24 mEq/L). El exceso de base puede calcularse de la siguiente manera:<sup>5-7</sup>

$$\text{Exceso de base} \\ \text{HCO}_3^- + 10 (\text{pH} - 7.40) - 24$$

$$\bullet \\ 0.9287 \times \text{HCO}_3^- - 24.4 + 14.83 \times \text{pH} - 7.4 \\ \text{Límites normales: } -2 \text{ a } +2$$

Las limitaciones del exceso de base son no poder determinar la causa de la acidosis metabólica, que no se modificará con la hipercapnia aguda, pero puede incrementarse con la hipercapnia crónica como resultado de la compensación. Los problemas agudos pueden quedar ocultos cuando coexisten con problemas crónicos. El exceso de base asume concentraciones de albúmina y fosfato normales, condición que no necesariamente es válida en la mayoría de los pacientes críticos, por lo que debe corregirse.<sup>6,8</sup>

**Exceso de base corregido**

$$(\text{HCO}_3^- - 24.4) + ([8.3 \times \text{albúmina} \times 0.15] + [0.29 \times \text{fosfato} \times 0.32]) \times (\text{pH} - 7.4)$$



*Brecha aniónica (BA)*. Es la diferencia que existe entre los aniones y los cationes plasmáticos que de manera habitual no se miden (proteínas, sulfatos, fosfatos inorgánicos, lactato, calcio  $[Ca^{+}]$  y magnesio  $[Mg^{+}]$ ). Los iones de concentración más alta, mayor variación y que por tanto utilizamos para calcular la brecha aniónica son el sodio ( $Na^{+}$ ), cloro ( $Cl^{-}$ ) y bicarbonato ( $HCO_3^{-}$ ), aunque no son propiamente los únicos “iones no medidos”. Se utiliza la brecha aniónica para hacer diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica. Se calcula de la siguiente manera:<sup>9,10</sup>

$$\begin{aligned} & \text{Brecha aniónica} \\ & Na - (Cl + HCO_3) \\ & \text{Límites normales:} \\ & 8-12 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

La brecha aniónica también tiene limitaciones, no toma en cuenta todos los iones no medidos, disminuye en presencia de gammaglobulinas o litio, asume concentraciones de albúmina y fosfato normales, por lo que debe corregirse:<sup>5,6,8</sup>

$$\begin{aligned} & \text{Brecha aniónica corregida} \\ & ([Na^{+}+K^{+}] - [Cl^{-}+HCO_3^{-}]) - (2[\text{albúmina en} \\ & \text{g/dL}] + 0.5[\text{fosfato en mg/dL}]) \\ & \text{O} \\ & (Na^{+}) - (Cl^{-} + HCO_3^{-}) + 2.5(4.5 - \text{albúmina en g/dL}) \end{aligned}$$

Resulta útil calcular la brecha aniónica porque puede establecer el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica; ésta puede cursar con brecha aniónica elevada (acidosis normoclorémica u orgánica) debido al incremento en la producción endógena, disminución de la excreción o por ganancia de ácidos exógenos. Una brecha aniónica mayor de 20 indica acidosis metabólica como principal diagnóstico. Cuando la brecha aniónica es normal (hiperclorémica) en la mayor parte de los casos está condicionada por pérdida de  $HCO_3^{-}$  y con menor frecuencia por defecto en la síntesis renal del mismo.<sup>11</sup> Ante la existen-

cia de acidosis metabólica de brecha aniónica elevada se calculará el delta del anión gap que compara el cambio en la brecha aniónica con respecto al cambio ocurrido en la concentración de  $HCO_3^{-}$  y ayuda a determinar la existencia de otro trastorno ácido-base concomitante. Se obtiene:  $(\text{brecha aniónica medida} - 12) / (24 - HCO_3^{-})$ . Cuando el resultado es menor a 1.2 existe acidosis metabólica de anión gap normal agregada y si el resultado es mayor de 1.2 existirá alcalosis metabólica agregada. A su vez, el hiato osmolar puede ayudar a determinar la existencia de tóxicos (metanol, etanol, etilenglicol) y se obtiene:  $(\text{osmolaridad medida} - \text{osmolaridad calculada})$ . El valor normal en adultos será entre -2 y +10 mOsm/L y los valores mayores de este número sugieren la ingestión de algún alcohol tóxico. Cuando exista acidosis metabólica de brecha aniónica normal deberá determinarse la brecha urinaria (sodio urinario + potasio urinario)-cloro urinario que permitirá identificar la posible causa de la acidosis y la brecha urinaria positiva (trastorno en la acidificación de la orina) o negativa (sin trastorno en la acidificación de la orina); esto puede estar condicionado por alteraciones renales o gastrointestinales.<sup>12,13</sup>

#### Compensación ante las alteraciones ácido-base

Mantener la concentración de  $H^{+}$  del líquido extracelular en límites normales es la finalidad de los mecanismos compensadores. El pH compatible con la vida normalmente varía entre 7.35 y 7.45. Los cambios agudos en el pH sanguíneo conllevan efectos regulatorios en la estructura y función de las proteínas y enzimas; esto condiciona cambios en las funciones celulares (glucólisis, gluconeogénesis, mitosis, síntesis de ADN, etc.). Es fundamental comprender la concurrencia de los elementos que rigen la estabilidad del pH en límites fisiológicos, como:  $HCO_3^{-}$ ,  $H^{+}$ , fosfatos, albúmina, hemoglobina,  $NH_4^{+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Cl^{-}$ , lactato,  $CO_2$ . Los trastornos del equilibrio ácido-base tendrán una respuesta

compensatoria (renal en trastorno respiratorio y respiratoria en trastorno metabólico).<sup>1</sup> Cuadro 2

*Sistemas de amortiguadores (buffers).* Se activan de manera inmediata. La compensación plasmática se efectúa a través del  $\text{HCO}_3^-$ , que representa 50% de la capacidad amortiguadora, la hemoglobina participa con 30% y el 20% restante lo comparten las proteínas (13%) y el fosfato (7%). La compensación renal será más lenta, pero al final más exitosa que la compensación respiratoria. La compensación respiratoria es la primera en responder y aparecerá por completo hasta 12 a 36 horas después de su inicio. El límite inferior de una hipocapnia compensadora en un adulto sano es aproximadamente de 15 mmHg. La retención de  $\text{CO}_2$  como respuesta compensadora a la alcalosis es limitada porque raramente excede 60 mmHg. El riñón responde con mayor eficacia a la acidosis o alcalosis respiratoria aguda, pero la compensación renal se alcanza en su totalidad en dos a cinco días. El riñón no puede compensar por completo una  $\text{PaCO}_2$  crónica por encima de 65 mmHg. La función renal domina el mantenimiento del equilibrio ácido-base a largo plazo.<sup>1,10,14,15</sup> Los amortiguadores derivan de la combinación de un ácido débil y una base fuerte. El sistema amortiguador bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )/ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) se considera uno de los más importantes, aunque no el único. Al añadir un ácido, éste puede liberar muchos  $\text{H}^+$ , lo que se reflejaría en disminución del pH, pero cuando existe un amortiguador esto no sucederá debido a que los  $\text{H}^+$  se combinarán con el  $\text{HCO}_3^-$ , lo que

resulta en  $\text{H}_2\text{CO}_3$  que a su vez se desdoblará a  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CO}_2$  que se eliminarán a través de la ventilación alveolar. Para mantener el pH en 7.40 debe existir una relación entre  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$  ( $0.03 \times \text{PaCO}_2$ ) de 20:1, aproximadamente. Existe otro tipo de amortiguadores que se consideran intracelulares y extracelulares, que incluyen las proteínas, como albúmina, hemoglobina, los fosfatos y carbonatos del hueso (Figura 1).<sup>16,17</sup>

**Directrices de la compensación<sup>1,10,15</sup>**

Una vez diagnosticado el trastorno primario, verifique qué fórmula de compensación le corresponde y calcule la compensación esperada en cada trastorno.

1. La *acidosis metabólica* modifica la  $\text{PaCO}_2$  acorde con el cambio en la base:
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es igual a la esperada, el trastorno es puro.
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es mayor que la esperada, se tiene acidosis respiratoria agregada.
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es menor a la esperada, se tiene alcalosis respiratoria agregada.
2. La *alcalosis metabólica* modifica la  $\text{PaCO}_2$  acorde con el cambio en la base.
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es igual a la esperada, el trastorno es puro.
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es mayor a la esperada, se diagnostica acidosis respiratoria agregada.
  - Si la  $\text{PaCO}_2$  es menor a la esperada, se diagnostica alcalosis respiratoria agregada.
3. Los trastornos respiratorios agudos no modifican el exceso/déficit de base.
4. La *acidosis respiratoria* modifica la base en relación con la  $\text{PaCO}_2$ .
  - Si la base es igual a la esperada, se trata de acidosis respiratoria crónica pura.

**Cuadro 2.** Compensación esperada

Trastorno	Cambio	Cambio compensador
Acidosis respiratoria	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\text{HCO}_3^- \uparrow$
Alcalosis respiratoria	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\text{HCO}_3^-$
Acidosis metabólica	$\text{HCO}_3^- \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$
Alcalosis metabólica	$\text{HCO}_3^-$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$

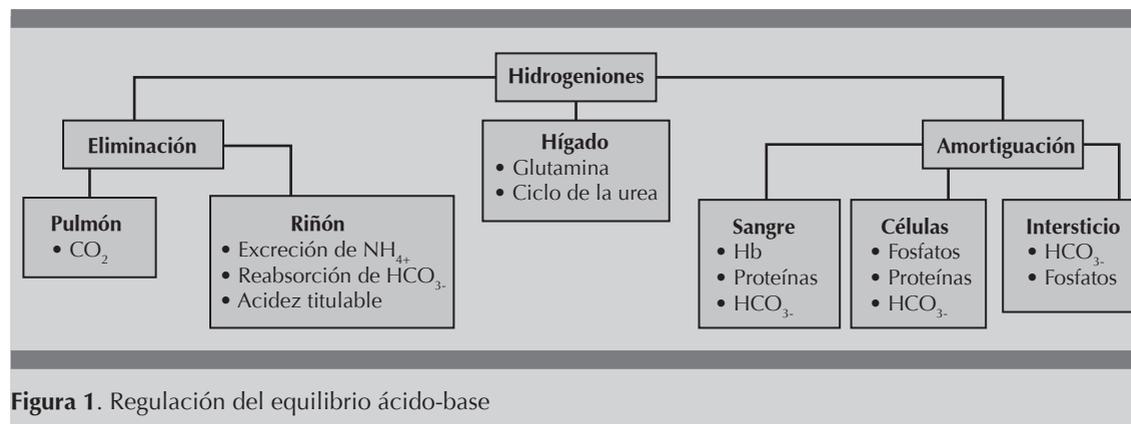


Figura 1. Regulación del equilibrio ácido-base

- Si la base es mayor a la esperada, se diagnostica alcalosis metabólica agregada.
  - Si la base es menor a la esperada, se diagnostica acidosis metabólica agregada.
5. La *alcalosis respiratoria* modifica la base en relación con la PaCO<sub>2</sub>.
- Si la base es igual a la esperada, se trata de alcalosis respiratoria crónica pura.
  - Si la base es mayor a la esperada, se diagnostica alcalosis metabólica agregada.
  - Si la base es menor a la esperada, se diagnostica acidosis respiratoria agregada (Cuadro 3).

#### Implicaciones diagnósticas de los trastornos ácido-base

El análisis y diagnóstico de los trastornos ácido-base debe basarse en el cuadro clínico del

paciente y en la gasometría arterial, de la que obtendremos los valores del pH, pCO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, éstos son confiables siempre y cuando evitemos los errores técnicos, como: excesiva cantidad de heparina, existencia de burbujas de aire, variaciones extremas de la temperatura en la muestra y tiempo excesivo entre la extracción y el análisis. Las concentraciones plasmáticas de sodio, cloro y potasio son indispensables para el cálculo de la brecha aniónica y en ocasiones del hiato osmolar; valoraremos la utilidad del pH e hiato aniónico urinarios. El exceso de base podrá obtenerse a través de la gasometría o, en su defecto, puede calcularse por medio de la fórmula.<sup>18</sup>

#### Acidosis metabólica

Descenso del pH debido al incremento en la producción endógena de ácidos, disminución de la excreción de ácidos, ganancia de ácidos exó-

Cuadro 3. Directrices de la compensación

Trastorno	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	PaCO <sub>2</sub>	Base
Acidosis metabólica	<22	40 - déficit de base	<-5
Alcalosis metabólica	>26	40 + 0.6 x déficit de base	>+5
Acidosis respiratoria aguda		>45	0
Acidosis respiratoria crónica		>45	0.4 x PaCO <sub>2</sub> - 40
Alcalosis respiratoria aguda		<35	0
Alcalosis respiratoria crónica		<35	0.4 x PaCO <sub>2</sub> - 40

genos o condicionada por pérdida de  $\text{HCO}_3^-$  y, con menor frecuencia, por defecto en la síntesis renal del mismo, la disminución de la  $\text{pCO}_2$  por compensación respiratoria es esperada. La acidosis metabólica se clasifica con base en la brecha aniónica elevada (mayor de 12) o brecha aniónica normal (menor de 12).<sup>2,18</sup>

*Causas de acidosis metabólica de brecha aniónica elevada:* lesión renal aguda, cetoacidosis, acidosis láctica, rabdomiólisis, sepsis, tóxicos (PLUMAS FICHET: paraldehído, litio y lactato, uremia, metanol y metformina, aminas, salicilatos y sulfuro de hidrógeno, fenformina, isoniazida, ibuprofeno, idiopático, cetoacidosis, CO, cianuro, cafeína, hierro, etilenglicol, etanol, estricnina, tolueno, teofilina). No olvidemos corregir la brecha aniónica y determinar el delta del anión gap. Ante la sospecha de que el origen de la acidosis metabólica sea algún tóxico, será indispensable calcular el hiato osmolar.<sup>2,3,13,18</sup>

*Causas de acidosis metabólica de brecha aniónica normal:* fistulas entéricas, diarrea, derivaciones uretrales, hipercloremia, aminoácidos intravenosos,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (cloruro de amonio) intravenoso u oral, lesión renal crónica, acidosis tubular renal distal y proximal, drepanocitosis, tolueno, medicamentos, enfermedad de Addison, deficiencia de aldosterona, defecto en la síntesis de  $\text{NH}_3$  (amoníaco).<sup>19,20</sup> El cálculo de la brecha urinaria será indispensable para diferenciar la causa de acidosis metabólica de anión gap normal (Figura 2).

*Implicaciones terapéuticas.* El tratamiento de la acidosis metabólica debe dirigirse a la causa subyacente, independientemente del pH. El tratamiento con  $\text{HCO}_3^-$  pareciera obvio, pero tiene limitaciones y efectos secundarios, entre los que destacan liberación de  $\text{CO}_2$ , alteraciones en potasio, calcio y sodio y predisposición a arritmias.<sup>21</sup> La acidosis tiene un efecto protector contra las células anóxicas o isquémicas, pero

esta protección se perderá en algún punto determinado, que es controvertido (pH menor a 7.2,  $\text{HCO}_3^-$  menor a 10 mEq o exceso de base mayor de -10 mmol/L). La corrección del pH con  $\text{HCO}_3^-$  podría condicionar, entre otras cosas, un efecto paradójico en el que las células anóxicas o isquémicas comienzan a morir cuando el pH del medio se corrige. Tal vez la protección de la acidosis podría estar relacionada con un "efecto ahorrador" enzimático.<sup>22,23</sup> La administración de bicarbonato de sodio no ha demostrado mejorar la función celular o reducir la mortalidad asociada con la acidosis. Lo más importante será corregir o eliminar la causa principal del trastorno. Considere el tratamiento con  $\text{HCO}_3^-$  cuando el pH se encuentre menor o igual a 7.10 o menor o igual a 7.20 con existencia de enfermedad cardiovascular subyacente o evidencia de afectación hemodinámica. El déficit de  $\text{HCO}_3^- = (\text{peso en kg} \times 0.4)(\text{HCO}_3^- \text{ deseado} \times \text{HCO}_3^- \text{ real})$ , puede administrarse la mitad o un tercio del déficit calculado y pasar en "bolo" (10 minutos) y continuar con infusión. La velocidad de infusión del bicarbonato de sodio será a un ritmo lento (0.1 mEq/kg por minuto). La respuesta al tratamiento deberá evaluarse en las dos horas posteriores.<sup>24</sup>

### Alcalosis metabólica

Se distingue por incremento del  $\text{HCO}_3^-$  plasmático, elevación del pH e incremento de la  $\text{pCO}_2$  como respuesta compensadora. Por lo común ocurre por pérdidas de  $\text{H}^+$  en la zona gastrointestinal (vómitos o aspiración gástrica) o a través de la orina (diuréticos). También se produce por la retención de  $\text{HCO}_3^-$  administrado o por pérdida de fluidos con alto contenido de cloro.<sup>24</sup>

### Causas<sup>18</sup>

*Pérdida de iones  $\text{H}^+$ :* a) gastrointestinales: vómitos o aspiración gástrica, tratamiento antiácido, diarrea con pérdida de cloro. b) Re-

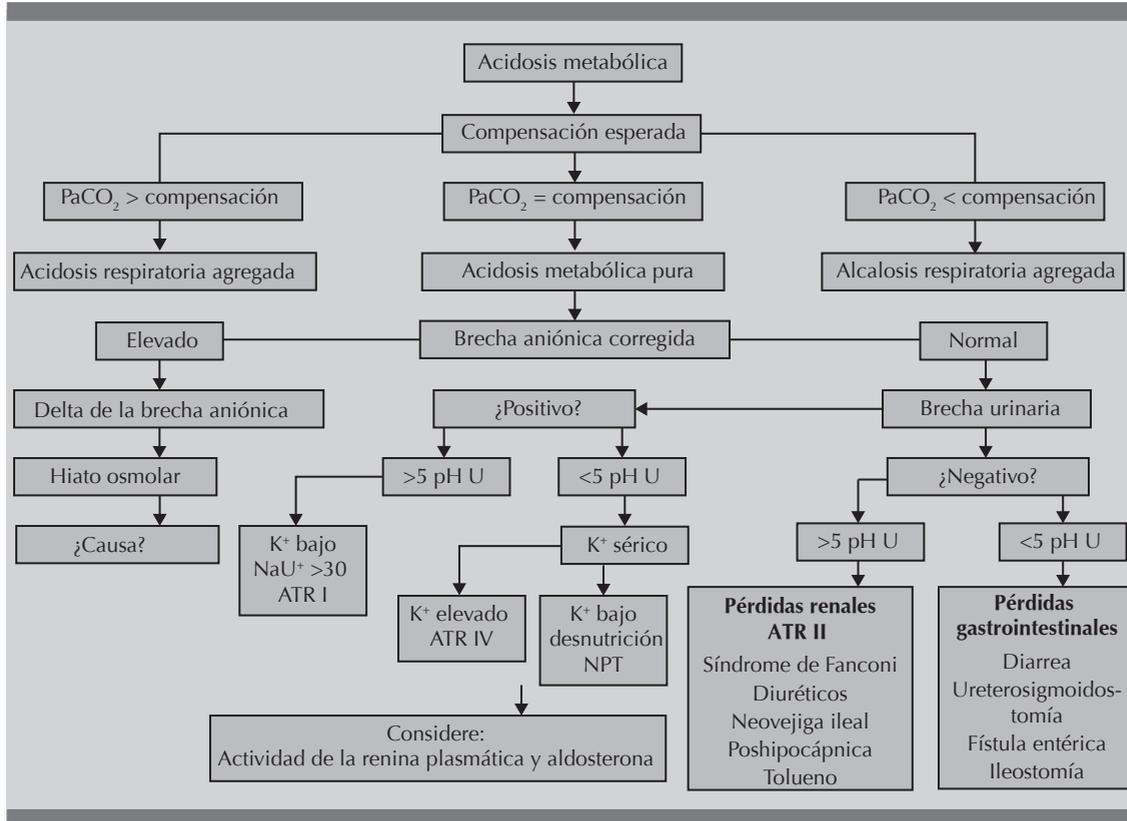


Figura 2. Acidosis metabólica.

nales: diuréticos de asa o tiazídicos, exceso de mineralocorticoides, posthipercapnia crónica. c) Desplazamiento de  $H^+$  a la célula: hipocalemia.

*Retención de  $HCO_3^-$* : transfusiones masivas (citrate a bicarbonato), administración de bicarbonato, síndrome de leche y alcalinos (Burnett).

*Contracción de volumen extracelular*: administración de diuréticos, pérdidas gástricas en pacientes con aclorhidria, pérdidas por sudor en fibrosis quística. La alcalosis metabólica ocurrirá acompañada por depleción de volumen circulante o volumen circulante normal. El incremento en la reabsorción tubular (principalmente proximal) del  $HCO_3^-$  es el factor más importante para que la alcalosis metabólica se perpetúe. La

alcalosis metabólica se clasifica con base en el órgano primario implicado (renal o gástrica), con o sin depleción de volumen (cloro sensible o cloro resistente) o según el estado fisiopatológico subyacente (depleción de cloro, depleción de potasio/exceso de mineralocorticoides, hipercalcemia, otros).<sup>18,25</sup> Podemos hacer el abordaje diagnóstico a través de la medición de cloro urinario y con base en esto las clasificamos en cloro sensibles (cloro en orina menor de 20 meq/L) y cloro resistentes (cloro en orina mayor de 20 meq/L). La alcalosis cloro sensible (con depleción de volumen) puede estar condicionada por pérdida de secreciones gástricas, cantidades excesivas de antiácidos, administración de diuréticos y otros (adenoma vellosa, cloridorea congénita, poshipercápnicia, fibrosis quística); en

cambio, la alcalosis cloro resistente (sin depleción de volumen) puede estar acompañada de hipertensión o asociada con hipotensión o normotensión. Cuando existe hipertensión puede ser el resultado de hiperaldosteronismo primario, así como una variedad de trastornos adquiridos o hereditarios; el adenoma suprarrenal es la causa más común. Existen otras situaciones que cursan con alcalosis metabólica, pero sin hipertensión (síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman, hipopotasemia e hipomagnesemia, tratamiento con diuréticos).<sup>24</sup> Figura 3

*Implicaciones terapéuticas.* El tratamiento de la alcalosis metabólica dependerá de la causa subyacente y del estado de volemia del pacien-

te. La elección del tratamiento varía según la causa y prescribiremos tratamiento específico, inhibidores de la anhidrasa carbónica, ácido clorhídrico (HCl), diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), sustitución de potasio, sustitución de líquidos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La alcalosis cloro sensible (con depleción de volumen) se trata con una infusión intravenosa de solución salina 0.9%; generalmente se acompaña de hipopotasemia. El déficit de cloro se calcula:  $(0.2)(\text{peso corporal en kg})(\text{incremento deseado de cloro en plasma en meq/L})$ . Cuando existe sobrecarga de volumen puede prescribirse un inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida). El ácido clorhídrico

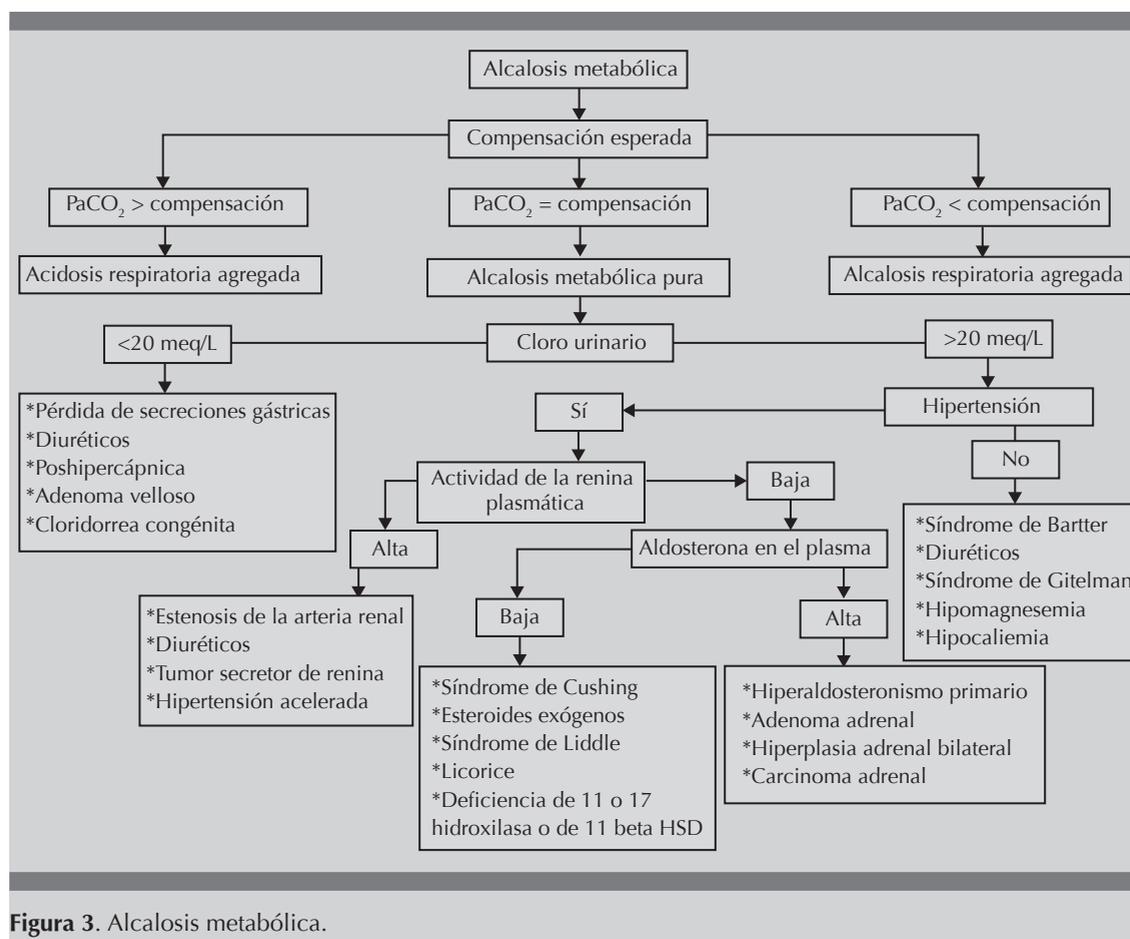


Figura 3. Alcalosis metabólica.



intravenoso se administrará cuando el NaCl o KCl están contraindicados y la corrección debe ser inmediata; es decir, cuando el pH arterial es mayor de 7.55 acompañado de encefalopatía hepática, trastornos del ritmo cardiaco, intoxicación digital o estado mental alterado. La infusión debe realizarse siempre por vía central con una concentración de ácido clorhídrico comprendida entre 0.1 y 0.15 N, porque soluciones mayores a 0.2 N incrementan el riesgo de tromboflebitis, hemólisis o necrosis tisular. Utilizaremos la siguiente fórmula: exceso de  $\text{HCO}_3^- = (0.5)(\text{peso corporal en kg})(\text{HCO}_3^- \text{ medido} - \text{HCO}_3^- \text{ deseado})$ ; la pauta recomendada es de 0.1 mEq/kg/hora, que puede aumentarse a 0.2 mEq/kg/hora después de la primera hora de infusión. La administración se realiza por perfusión intravenosa continua hasta restablecer el pH en un plazo de 8 a 24 horas. El cloruro de amonio es otra opción, con la ventaja que puede administrarse por vía periférica aunque está contraindicado en insuficiencia renal y hepática. Si el paciente tiene deterioro de la función renal, sobrecarga de volumen o resistencia a acetazolamida, puede recurrirse a la terapia de reemplazo renal a través de diálisis peritoneal o hemodiálisis; ésta favorece el intercambio de bicarbonato por cloro. El tratamiento de la alcalosis metabólica cloro resistente (sin depleción de volumen) se basa en la causa específica. El tratamiento del exceso de mineralocorticoides consiste en la eliminación quirúrgica de la fuente de producción (suprarrenal, hipófisis, cáncer, etc.) y en la administración de medicamentos inhibidores de hormonas (aldosterona, renina).<sup>24,25</sup>

### Acidosis respiratoria

La hipoventilación alveolar con incremento de la  $\text{PaCO}_2$  y descenso del pH ocurre por diferentes causas (alteraciones del centro respiratorio, músculos respiratorios, toracopulmonares o de las vías respiratorias). La compensación tiene lugar con incremento en la concentración de  $\text{HCO}_3^-$ . La acidosis respiratoria no es una enfermedad

específica, sino una alteración que resulta del desequilibrio entre la producción de  $\text{CO}_2$  y su eliminación, que depende del correcto funcionamiento de la "bomba ventilatoria", integrada por la caja torácica (músculos y nervios coordinados por el centro respiratorio). La acidosis respiratoria puede ser aguda o crónica. En la aguda, la  $\text{PaCO}_2$  se eleva por encima del límite superior del intervalo de referencia (mayor a 45 mmHg) con acidemia (pH menor de 7.35); en la crónica, la  $\text{PaCO}_2$  se eleva por encima del límite superior del intervalo de referencia con pH normal o casi normal secundario a la compensación renal y concentración sérica de bicarbonato elevada (mayor de 30 mEq/L). Entonces, según lo mencionado, las formas agudas se caracterizan por mayor descenso del pH con ligero incremento del  $\text{HCO}_3^-$ , mientras que las formas crónicas ocasionan menor descenso del pH, pero mayor elevación del  $\text{HCO}_3^-$ . La hipercapnia puede estar asociada con hipoxemia debido a que el  $\text{CO}_2$  tiene mayor difusión que el  $\text{O}_2$ .<sup>18,26,27</sup>

### Causas

*Inhibición del centro respiratorio:* drogas o medicamentos, traumatismo, accidente cerebrovascular agudo,  $\text{FiO}_2$  elevada en hipercapnia crónica, apnea del sueño central, intoxicaciones, infecciones, tumores, síndrome de Pickwick, lesiones del sistema nervioso central, alcalosis metabólica.

*Alteraciones de los músculos respiratorios (tórax):* síndrome de Guillain-Barré, hipocalcemia grave, hipofosfatemia grave, botulismo, tétanos, esclerosis múltiple, miopatías, lesiones espinales, miastenia, polimiositis, esclerosis lateral amiotrófica, obesidad mórbida, traumatismo, esclerodermia grave, cifoescoliosis, neumotórax, hemotórax, derrame pleural masivo, mixedema.

*Trastornos broncopulmonares:* enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infeccio-

nes respiratorias graves, enfermedad pulmonar intersticial, obstrucción de la vía aérea, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema agudo de pulmón.<sup>18,26</sup> La respuesta renal requiere un tiempo más largo para desarrollarse de manera suficiente y para afectar la concentración sérica de  $\text{HCO}_3^-$ . En la acidosis respiratoria aguda con  $\text{PaCO}_2$  de 90 mmHg, la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  no superará los 30 mEq/L. La respuesta adaptativa a la acidosis respiratoria crónica se basa en cambios en la excreción de ácidos (amonio) y en alteraciones en la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  y de cloro por el riñón. Los cambios en la reabsorción y excreción renal ejercen efecto en la composición plasmática luego de 12 a 24 horas de hipercapnia, pero los efectos totales se completan en tres a cinco días. En la hipercapnia aguda, cuando la  $\text{PCO}_2$  supera los 60 mmHg de manera rápida, sobreviene la encefalopatía hipercápnica, que incluye náusea, vómito, cefalea, debilidad, confusión, pérdida de la conciencia y convulsiones. Puede ocurrir incremento de la presión intracraneana y de la presión intraocular. La hipercapnia crónica en humanos se asocia, en general, con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que hace difícil separar sus síntomas de los del padecimiento pulmonar (Figura 4).<sup>26,27</sup>

*Implicaciones terapéuticas.* Eliminar la causa desencadenante y corregir la hipercapnia a través del incremento de la ventilación alveolar (volumen minuto) es la base del tratamiento. La acidosis respiratoria aguda requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos por la posibilidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva, pues el retraso de la asistencia mecánica respiratoria pone en riesgo la vida del paciente. La hipoxemia secundaria hace necesario el tratamiento con oxígeno, que debe manejarse con precaución en la hipercapnia crónica. La acidosis respiratoria (hipercapnia permisiva) es aceptable siempre y cuando se mantenga la oxigenación adecuada y la estabilidad cardiovascular. El bicarbonato de sodio

debe administrarse con cuidado porque aumenta la cantidad de dióxido de carbono como efecto secundario. No está justificado el tratamiento con bicarbonato, salvo que el paciente tenga arritmias graves, inestabilidad cardiovascular, coma o pH menor de 7.10. Pueden sobrevenir alcalosis metabólica poshipercápnica y convulsiones si los niveles de  $\text{PaCO}_2$  se restauran demasiado rápido en pacientes con hipercapnia crónica. Evitar la nutrición con alto contenido de carbohidratos siempre será importante. En la actualidad algunas instituciones utilizan con éxito la oxigenación con membrana extracorpórea.<sup>27</sup>

#### Alcalosis respiratoria

Alteración en el equilibrio ácido-base que ocurre por incremento de la ventilación alveolar, lo que conlleva a disminución de la  $\text{PaCO}_2$ , disminución en la concentración  $\text{HCO}_3^-$  y, por tanto, aumento del nivel de pH (mayor de 7.45). De los trastornos ácido-base es el más frecuente y cuando hablamos de alcalosis respiratoria crónica es el único cuya respuesta compensadora puede normalizar el pH. La alcalosis respiratoria puede ser aguda o crónica; en la aguda, el nivel de  $\text{PaCO}_2$  está por debajo del límite inferior de la normalidad y el pH mayor de lo normal; en la crónica, el nivel de  $\text{PaCO}_2$  está por debajo del límite inferior de la normalidad, pero el nivel de pH es relativamente normal o casi normal. El incremento del volumen minuto (ventilación alveolar) puede originarse por muchas situaciones que se relacionan con enfermedades que afectan el intercambio de gases, producen hipoxemia y esto, a su vez, estimula el centro respiratorio.<sup>28</sup>

#### Causas

*Disponibilidad o transporte de  $\text{O}_2$  disminuidos:* estado de choque (distributivo, hipovolémico, obstructivo, cardiogénico), anemia grave, insuficiencia respiratoria aguda (hipoxemia), cortocircuitos derecha izquierda.

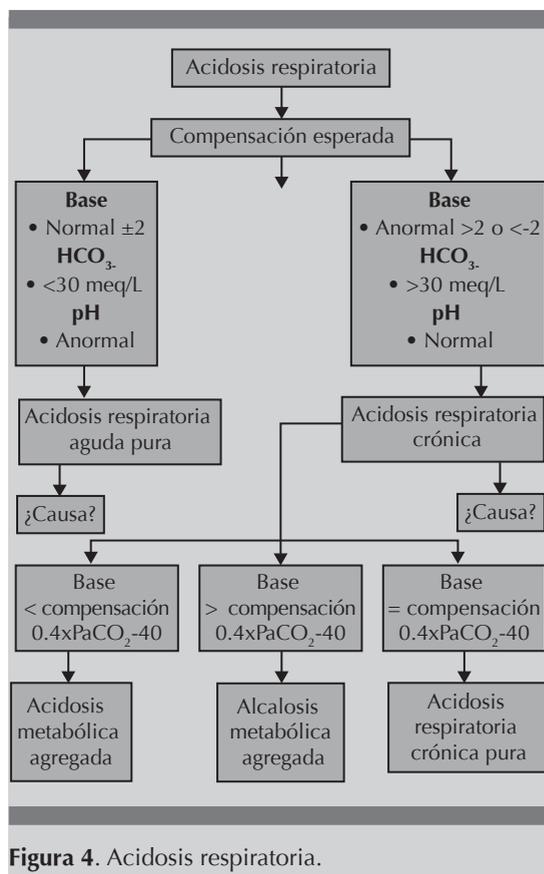


Figura 4. Acidosis respiratoria.

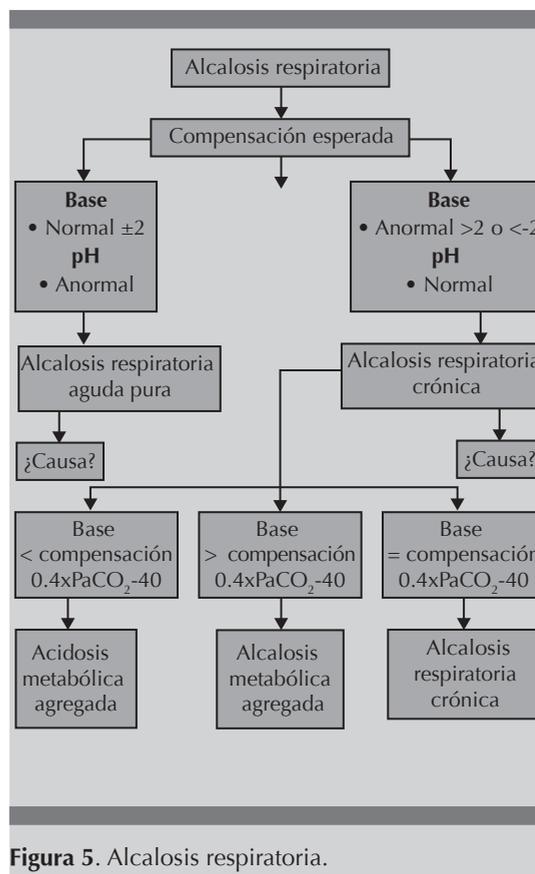


Figura 5. Alcalosis respiratoria.

*Estimulación directa del centro respiratorio:* calor, fiebre, agitación o ansiedad, enfermedades neurológicas centrales, estímulos químicos (medicamentos), estímulos mecánicos (broncopulmonares), encefalopatías metabólicas, ventilación mecánica.<sup>26,28</sup> El cuadro clínico depende de la duración, gravedad y del proceso de la enfermedad subyacente. Los síntomas pueden incluir parestesias, dolor u opresión del tórax, disnea y tetania. Puede ocurrir vasoconstricción cerebral en la enfermedad aguda con disminución del flujo sanguíneo cerebral y, esto, a su vez, causar síntomas neurológicos (mareos, confusión mental, síncope y convulsiones).<sup>29,30</sup> Figura 5

*Implicaciones terapéuticas.* El tratamiento de la alcalosis respiratoria está dirigido a corregir la

causa subyacente. De manera general, el tratamiento es causal (oxigenoterapia, ajustes de la ventilación mecánica, sedación, analgesia, etc.). La alcalosis respiratoria por sí sola rara vez pone en peligro la vida. El tratamiento, por lo general, no se indica, a menos que el nivel de pH sea mayor a 7.5. Debemos considerar siempre que si la  $p\text{CO}_2$  se corrige de manera abrupta en pacientes crónicos puede aparecer acidosis metabólica debido a la caída de la compensación renal.<sup>31</sup>

Durante la práctica clínica debemos tener la capacidad para diagnosticar y tratar las alteraciones del equilibrio ácido-base; para esto resultará indispensable considerar la historia y cuadro clínico, determinación de los gases y electrolitos en sangre.

Recuerde:

1. Analizar el pH: normal, acidemia, alcalemia, trastorno mixto.
2. Analizar PaCO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: metabólico o respiratorio.
3. Establecer la compensación. No la infiera, utilice la fórmula correcta (Cuadro 4).
4. Considere algoritmo diagnóstico.
5. Evite la "inercia clínica del médico", definida como la "identificación del problema, pero acción deficiente".

### DISCUSIÓN

El método de Henderson-Hasselbalch y el de Peter Stewart no son del todo diferentes porque la interpretación clínica al final será la misma, considerado por algunos el método tradicional la versión simple del modelo de Stewart. Es importante resaltar la mayor cantidad de variables que utiliza Stewart, que lo vuelve más complejo y menos práctico, aunque Gilfix y colaboradores, debido a la complejidad para calcular la ecuación de Stewart, replantearon las fórmulas al conjuntar los principios de las leyes físico-químicas y mantener el mismo modelo. No olvidemos a Durward y su grupo, que utilizaron la combinación de variables ácido-base cuantitativas y la relación cloro/sodio para determinar la causa de la acidosis metabólica. Por último, Kyle Gunnerson recomienda el uso de un sistema de clasificación basado en los principios físico-químicos y el anión responsable predominante. Lo cierto es que hasta ahora, ni uno ni otro método proporciona ventajas de pronóstico reflejadas en la mortalidad de los pacientes.<sup>32-35</sup> Entre las alteraciones del equilibrio ácido-base la alcalosis respiratoria es la más frecuente, pero definitivamente es la que mejor pronóstico tiene, además de que se asocia con menor número de complicaciones. La acidosis metabólica por lo

**Cuadro 4.** Trastornos primarios y respuestas compensadoras

Trastorno primario	Resultados esperados
Acidosis metabólica	<b>PaCO<sub>2</sub> esperada = (1.5 x HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) + (8±2)</b> PaCO <sub>2</sub> desciende 1.5 mmHg por cada 1 mEq/L de descenso de la [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]
Alcalosis metabólica	<b>PaCO<sub>2</sub> esperada = (0.7 x HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) + (21±2)</b> PaCO <sub>2</sub> aumenta 0.7 mmHg por cada 1 mEq/L de aumento de la [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]
Acidosis respiratoria aguda	<b>Delta pH = 0.008 x delta PCO<sub>2</sub></b> <b>pH esperado = 7.40 - [0.008 x (PaCO<sub>2</sub>-40)]</b>  [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] aumenta 1 mEq/L por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO <sub>2</sub>
Acidosis respiratoria crónica	<b>Delta pH = 0.003 x delta PCO<sub>2</sub></b> <b>pH esperado = 7.40 - [0.003 x (PaCO<sub>2</sub>-40)]</b>  [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] aumenta 3.5 mEq/L por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO <sub>2</sub>
Alcalosis respiratoria aguda	<b>Delta pH = 0.008 x delta de PCO<sub>2</sub></b> <b>pH esperado = 7.40 - [0.008 x (40 - PaCO<sub>2</sub>)]</b>  [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] desciende 2 mEq/L por cada 10 mmHg de descenso de la PaCO <sub>2</sub>
Alcalosis respiratoria crónica	<b>Delta pH = 0.003 x delta PCO<sub>2</sub></b> <b>pH esperado = 7.40 - [0.003 x (40-PaCO<sub>2</sub>)]</b> [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] desciende 5 mEq/L por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO <sub>2</sub>

general se asocia con peor pronóstico y entre éstas, la acidosis láctica es la de peor evolución y desenlace, seguida por la condicionada por iones no medidos e hiperclorémica. Los efectos de la acidosis metabólica pueden variar según la causa y la población implicada.<sup>36</sup> En un estudio de cohorte, prospectivo, observacional, que incluyó a 107 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con acidosis metabólica, se evaluaron las diferencias entre los supervivientes y los no supervivientes. La acidosis fue más grave en los no supervivientes; la relación



de variables acidificantes fue similar entre los dos grupos (la hipercloremia fue la principal causa). En los no supervivientes, la severidad de la acidosis metabólica fue similar en el día de la muerte con respecto a los que sobrevivieron, pero la proporción de aniones cambió; las concentraciones de cloro en los pacientes disminuyeron, pero las concentraciones de lactato se incrementaron.<sup>37</sup> En la actualidad la relación entre acidosis metabólica y su resultado clínico parece depender de la contribución variable de los aniones causales.

### CONCLUSIÓN Y CONSIDERACIONES

El abordaje diagnóstico de los trastornos ácido-base con el método “tradicional” de Henderson-Hasselbalch no permite explicar todos los trastornos ácido-base, en particular si son mixtos; lo argumentado en esta revisión se basa en este método porque sigue siendo el más utilizado en la práctica clínica diaria; sin embargo, es conveniente complementar el método tradicional con el modelo de Peter Stewart (simplificado por Gilfix), que tiene la capacidad de diagnosticar alteraciones ácido-base que el método tradicional no y, de ser necesario, aplicarlos de manera simultánea. Hasta ahora utilizarlos por separado para el abordaje diagnóstico no influye en la mortalidad de los pacientes.

### REFERENCIAS

- Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Mayor Toranzo E, Palomino Doza J. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Diálisis y Trasplante* 2012;33:25-34.
- Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2014;10:1-8.
- To-Figuerasa J, Nogué Xarauu S. Acidosis metabólica de origen tóxico. *Jano* 2007;1.659:43-45.
- Sánchez Díaz JS, Meneses Olguín C, Monares Zepeda E, Torres Gómez A y col. La diferencia de iones fuertes (DIF) calculada por el método de FencI-Stewart simplificado es un predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2014;6:5-11.
- Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007;35:2630-2636.
- Durward A, Murdoch I. Understanding acid-base balance. *Current Pediatrics* 2003;13:513-519.
- Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III—effects of fluid administration. *Critical Care* 2005;9:204-211.
- Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 2005;9:500-507.
- Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2014;32:403-420.
- Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med* 2014;371:1434-1445.
- Kraut J, Nagami G. The serum anion gap in the evaluation of acid-based disorders: what are the limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2018-2024.
- Reddy P, Mooradian A. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. *Int J Clin Pract* 2009;63:1516-1525.
- Carson RH. *Manual de toxicología para médicos*. 3ª ed. Barcelona: Elsevier Masson, 2006;233-235.
- Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis Mon* 2004;23:771-787.
- Diagnóstico y tratamiento del desequilibrio ácido-base. México: Secretaría de Salud, 2010.
- Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009;76:1239-1247.
- Seifter L. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 2014;371:1821-1831.
- Aguilar-Aguilar G. *Fisiología aplicada a la anestesiología*. 3ª ed. Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología. ERGON 2012;323-341.
- Kraut JA, Kurtz I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. *Clin Kidney J* 2015;8:93-99.
- Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:671-679.
- Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 2008;63:396-411.
- Levrant J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:260-265.
- Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:589-601.
- Thomas CP. *Metabolic alkalosis*. Medscape, 2015.
- Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:369-375.

26. Godoy DA, Ugarte Ubierno S. Green Book. Cuidado intensivo. de la teoría a la práctica. Bogotá: Distribuna Editorial, 2014;612-634.
27. Mithilesh KL, Litman R, Priestley M. Pediatric respiratory acidosis. Medscape, 2014.
28. Byrd RP. Respiratory alkalosis. Medscape, 2015.
29. Phillipson EA, Duffin J. Hypoventilation and hyperventilation syndromes. Textbook of respiratory medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;2:2069-2070;2080-2084.
30. Du Bose TD. Acidosis and alkalosis. Harrison's principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> New York: McGraw-Hill, 2005;270-271.
31. Effros RM, Wesson JA. Acid-Base Balance. Textbook of respiratory medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;1:192-193.
32. Raúl E, Aristizábal-Salazar L, Calvo-Torres F, Valencia-Arango LA y col. Equilibrio ácido-base: el mejor enfoque clínico. Rev Col Anesthesiol 2015;43:219-224.
33. Gilfix BM, Bique MN, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. J Crit Care 1993;8:187-119.
34. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, et al. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. Intensive Care Med 2001;27:828-835.
35. Gunnerson KJ. Clinical review: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit. Part I - epidemiology. Critical Care 2005;9:508-516.
36. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 2000;4:6-14.
37. Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. J Crit Care 2009;24:477-483.

#### 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](http://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.



## Control glucémico perioperatorio: su importancia y relación con complicaciones posquirúrgicas

Gómez-Romero P<sup>2</sup>, Cabrera-Jardines R<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>3</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>4</sup>

### Resumen

Los pacientes bajo estrés fisiológico, en especial los que están en el periodo perioperatorio, tienen múltiples alteraciones metabólicas que los predisponen a padecer alteraciones glucémicas, tanto hiperglucemia como hipoglucemia. Existe amplia evidencia de la relación de este descontrol glucémico con mayor mortalidad posoperatoria, mayor riesgo de complicaciones infecciosas y cardiopulmonares, necesidad de reintervención, mayor incidencia de eventos vasculares cerebrales y de lesión renal aguda, entre otros desenlaces adversos. Conocer y comprender la importancia del control glucémico perioperatorio nos proporciona áreas de investigación encaminadas a determinar metas glucémicas perioperatorias, a establecer medidas terapéuticas óptimas y crear protocolos intrahospitalarios para el control glucémico perioperatorio. Asimismo, nos compromete a una labor en equipo para la identificación oportuna y tratamiento apropiado de los pacientes en riesgo o con alteraciones glucémicas en el periodo perioperatorio.

**PALABRAS CLAVE:** control glucémico perioperatorio, hiperglucemia, hipoglucemia.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):661-667.

## Perioperative glycemic control: its importance and relation with postsurgical complications.

Gómez-Romero P<sup>2</sup>, Cabrera-Jardines R<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>3</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>4</sup>

### Abstract

Patients under physiological stress, especially during the perioperative period, have multiple metabolic abnormalities, which predispose to glycemic alterations, such as hyperglycemia and hypoglycemia. There is ample evidence of the relationship between dysglycemia and higher postoperative mortality, increased risk of infectious and cardiopulmonary complications, reoperation, higher incidence of

<sup>1</sup> Internista, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

**Recibido:** 14 de julio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Pedro Gómez Romero  
rgp1089@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-Romero P, Cabrera-Jardines R, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber FL. Control glucémico perioperatorio: su importancia y relación con complicaciones posquirúrgicas. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):661-667.

stroke and acute kidney injury, among other adverse outcomes. By knowing and understanding the importance of perioperative glycemic control, we suggest areas of research aimed at the determination of an appropriate perioperative glycemic goal, to establish optimal therapeutic approaches and at the creation of inpatient protocols for perioperative glycemic control. It also commits us to form a medical teamwork for timely identification and appropriate management of patients at risk or with dysglycemia in the perioperative period.

**KEYWORDS:** perioperative glycemic control; hyperglycemia; hypoglycemia

<sup>1</sup> Internista, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

#### Correspondence

rgp1089@gmail.com

Dr. Pedro Gómez Romero

## ANTECEDENTES

Durante las últimas décadas ha surgido una creciente evidencia que confirma que el descontrol glucémico en pacientes hospitalizados se relaciona con desenlaces adversos.<sup>1</sup> Se ha estudiado en particular el papel del control glucémico en el periodo perioperatorio y se ha identificado a la hiperglucemia como predictor independiente de mortalidad y de riesgo de complicaciones infecciosas y cardiopulmonares, necesidad de reintervención, mayor incidencia de eventos vasculares cerebrales y de lesión renal aguda, entre otros desenlaces adversos.<sup>2-18</sup>

La hiperglucemia en este periodo afecta no sólo a pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus, también a pacientes no diabéticos que cursan con hiperglucemia de estrés, misma que puede sobrevenir durante alguna enfermedad aguda por la acción de las hormonas contrarreguladoras y disminución de las concentraciones séricas de insulina, con alivio al momento del egreso hospitalario.<sup>19,20</sup> Estudios observacionales indican que la hiperglucemia afecta a 32-38% de los pacientes en hospitales generales, a 41% de los pacientes críticos con síndromes coronarios agudos, 44% de los pa-

cientes con insuficiencia cardiaca y 80% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca.<sup>21</sup>

La hipoglucemia también juega un papel importante en los desenlaces posoperatorios; en un estudio realizado por Jeon y su grupo, con más de 13,000 pacientes, se concluyó que la hipoglucemia preoperatoria y la variabilidad glucémica se asocian con mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria.<sup>17</sup> Este grupo de pacientes puede estar en riesgo de hipoglucemia por someterse a ayuno prolongado o por recibir dosis inadecuadas de insulina. Esto cobra mayor importancia en el periodo posoperatorio porque los síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos pueden estar enmascarados por los efectos anestésicos.<sup>22</sup> Debido a que la disglucemia es una afección tratable y prevenible, el óptimo control glucémico perioperatorio representa en la actualidad un estándar de calidad del cuidado médico.<sup>23</sup>

Este trabajo tiene como objetivo revisar los mecanismos nocivos del descontrol glucémico en el periodo perioperatorio, así como mostrar la evidencia actual de su relación con múltiples complicaciones posquirúrgicas en pacientes sometidos a diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos.



### **Fisiopatología de la hiperglucemia perioperatoria**

Desde que en 1878 Claude Bernard describió la existencia de hiperglucemia durante el choque hipovolémico se ha establecido ampliamente la asociación entre el estrés fisiológico y la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, que resulta en hiperglucemia de estrés.<sup>20</sup> En condiciones de estrés fisiológico, como es el caso de traumatismo, intervención quirúrgica o alguna enfermedad crítica, la compleja combinación de factores resulta en hiperglucemia. Por una parte, ante el estrés hay incremento de las catecolaminas por mayor actividad simpática del sistema nervioso autónomo y, por otro lado, aumenta la producción de las hormonas contrarreguladoras; asimismo, la enfermedad subyacente puede incrementar la producción de citocinas.<sup>19,24</sup> Existe evidencia de que las concentraciones séricas de cortisol y catecolaminas en pacientes hospitalizados se correlacionan con el tipo de operación a la que se sometieron, con la escala de coma de Glasgow y con el puntaje de APACHE.<sup>25</sup> También se ha demostrado que en pacientes con choque, las concentraciones de epinefrina aumentan incluso 50 veces y las concentraciones de norepinefrina aumentan incluso 10 veces.<sup>26</sup>

Esta respuesta metabólica ante el estrés puede resumirse en aumento de gluconeogénesis, glucogenólisis y en resistencia a la insulina. El cortisol provoca incremento en las concentraciones séricas de glucosa a través de la activación de diferentes enzimas asociadas con la gluconeogénesis hepática y con la inhibición de la captación de glucosa en los tejidos periféricos. Asimismo, la epinefrina y norepinefrina estimulan la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis. Los mediadores inflamatorios (el factor de necrosis tumor alfa, la interleucina 1 y 6 y la proteína C reactiva) también inducen resistencia a la insulina periférica. Además, se cree que la alteración

en la producción de las adipocinas durante el estrés puede desempeñar un papel adicional en la aparición de la resistencia a la insulina.<sup>19,24</sup>

Si bien la hiperglucemia de estrés y la resistencia a la insulina son respuestas evolutivas de supervivencia,<sup>27</sup> se han asociado con diferentes efectos nocivos, que son resultado de alteraciones celulares y bioquímicas. En estas condiciones se produce daño mitocondrial, formación de especies reactivas de oxígeno, exacerbación de las vías inflamatorias, disminución de la actividad del complemento, inducción de la formación de trombina y glucosilación no enzimática de proteínas.<sup>28</sup> Estas alteraciones causan la supresión de mecanismos de protección intrínsecas del miocito. El riesgo de infección en el sitio quirúrgico aumenta debido a anomalías en la función de los monocitos y los neutrófilos polimorfonucleares, a la disminución de la actividad bactericida intracelular y por la glucosilación de las inmunoglobulinas. También se asocia con un estado protrombótico por el incremento de fragmentos de protrombina y de dímero D circulante. Por último, la hiperosmolaridad causada por la hiperglucemia conduce a deshidratación, asociada con desequilibrio ácido-base y con alteraciones hidroelectrolíticas.<sup>29,30</sup>

### **Control glucémico estricto contra control glucémico convencional**

Un estudio pivote que sugiere que la normoglucemia alcanzada mediante un tratamiento intensivo con insulina disminuye la morbilidad y mortalidad en pacientes críticos quirúrgicos fue el de Leuven, realizado por van del Berghe y su grupo en 2001.<sup>2</sup> En un estudio prospectivo con distribución al azar, controlado, con más de 1,500 pacientes, los autores demostraron que al mantener concentraciones de glucosa sérica entre 80 y 110 mg/dL mediante un tratamiento intensivo con insulina, disminuyó la mortalidad intrahospitalaria en 34%, así como las infec-

ciones del torrente sanguíneo, la incidencia de insuficiencia renal aguda con requerimiento de diálisis o hemofiltración, el promedio de transfusiones de paquetes globulares, la polineuropatía del paciente crítico, el tiempo de ventilación mecánica y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>2</sup> Más tarde, un segundo estudio, Leuven II, realizado en 2006 en pacientes críticos no quirúrgicos, demostró también disminución de la incidencia de lesión renal aguda, de los días de ventilación mecánica invasiva, días de estancia intrahospitalaria y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>31</sup> A diferencia del estudio Leuven I, el Leuven II no demostró reducción en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que reciben terapia intensiva con insulina. En el análisis multivariado, la hipoglucemia representó un factor de predicción de mortalidad.

El estudio NICE-SUGAR,<sup>32</sup> estudio multicéntrico con distribución al azar, evaluó un control glucémico estricto (81-108 mg/dL) contra tratamiento convencional (144-180 mg/dL) en más de 6,000 pacientes críticos con enfermedades quirúrgicas y no quirúrgicas. Se encontró mayor mortalidad en los pacientes sometidos a control glucémico estricto (27.5 vs 25%). Aunque no se estableció relación entre la existencia de hipoglucemia y aumento en la mortalidad, la incidencia de hipoglucemia fue 13 veces mayor en el grupo con control glucémico estricto. Un metanálisis realizado en 2007 no demostró beneficios en cuanto a mortalidad en pacientes sometidos a control glucémico estricto; sin embargo, se encontró incidencia seis veces mayor de hipoglucemia en este grupo de pacientes.<sup>33</sup>

#### **Cirugía general**

En un estudio de casos y controles realizado por Noordzij y su grupo en 2007 se asoció glucemia preoperatoria mayor de 200 mg/dL con riesgo 2.1 veces mayor de muerte por complicaciones car-

diovasculares en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca y no vascular.<sup>4</sup> En cuanto a cirugía colorrectal, McConnell y su grupo, en un estudio de cohorte realizado en pacientes diabéticos posoperados de resección colónica, concluyeron que los pacientes con glucosa mayor de 200 mg/dL registrada 48 horas después de la cirugía tuvieron riesgo tres veces mayor de infección del sitio quirúrgico.<sup>15</sup> En otro estudio realizado en 2013 en más de 11,000 pacientes sometidos a cirugía electiva colorrectal y bariátrica se demostró que los pacientes con hiperglucemia (>180 mg/dL) perioperatoria tuvieron mayor riesgo de infecciones, de necesidad de reintervención y de mortalidad intrahospitalaria.<sup>16</sup> Otros múltiples estudios confirmaron que la hiperglucemia perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía general y cirugía no cardíaca se asocia con mayor morbilidad (incluida sepsis, infección del sitio quirúrgico, infección de vías urinarias, neumonía, lesión renal aguda e infarto agudo de miocardio) y mortalidad, así como con estancia hospitalaria más larga.<sup>34-39</sup>

#### **Cirugía ortopédica**

En un estudio realizado en 2010 en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor se identificó a la glucemia mayor de 200 mg/dL prehospitalaria como factor de riesgo independiente de tromboembolia pulmonar.<sup>40</sup> En cuanto a cirugía de rodilla, Reátegui y su grupo no encontraron asociación significativa entre la aparición de complicaciones posoperatorias con hiperglucemia preoperatoria e intraoperatoria; sin embargo, sí reportaron relación entre glucemia igual o mayor de 126 mg/dL preoperatoria y complicaciones, como infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, arritmias cardíacas, encefalopatía hepática, evento vascular cerebral, infección de las vías urinarias, infección de herida quirúrgica, infección protésica, flebitis y sepsis.<sup>6</sup> En la cirugía de reemplazo de cadera, la hiperglucemia una



semana antes o después de la cirugía se asocia con mayor riesgo de infección de prótesis articular.<sup>14</sup>

#### **Cirugía vascular**

En cuanto a cirugía vascular, McGirt y colaboradores evaluaron la relación de hiperglucemia con la morbilidad y mortalidad posoperatorias en más de mil pacientes sometidos a endarterectomía carotídea. Concluyeron que la glucosa preoperatoria mayor de 200 mg/dL se asocia con mayor probabilidad de evento vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto agudo de miocardio y muerte, así como mayor estancia intrahospitalaria.<sup>41</sup> También se ha demostrado que la hiperglucemia posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía vascular infrainguinal es un factor de riesgo independiente de infecciones, como infección del sitio quirúrgico, de las vías urinarias, de injerto, sepsis y neumonía.<sup>5</sup>

#### **Cirugía cardíaca**

Uno de los estudios precursores, realizado en 1999 por Golden y su grupo, con 411 pacientes, estableció a la hiperglucemia posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria como factor de predicción independiente de complicaciones infecciosas (neumonía, infección de las vías urinarias y del sitio quirúrgico) a corto plazo.<sup>8</sup> En otro estudio de casos y controles realizado en 2001 se asoció de manera independiente a la diabetes mellitus de nuevo diagnóstico y a la hiperglucemia posoperatoria con la aparición de infección del sitio quirúrgico en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica.<sup>9</sup> En un estudio realizado por Swenne y colaboradores en pacientes posoperados de cirugía de revascularización coronaria se asoció a la hiperglucemia posoperatoria en pacientes diabéticos con mayor riesgo de mediastinitis.<sup>3</sup> Sato y su grupo identificaron mayor incidencia de complicaciones mayores (muerte, evento

vascular cerebral, neumonía con requerimiento de ventilación mecánica, necesidad de balón de contrapulsación e infección esternal profunda) en pacientes diabéticos descontrolados sometidos a cirugía cardíaca.<sup>18</sup> Un estudio de cohorte multicéntrico, realizado en 2015 por Bláha y su grupo con 2,383 pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor (cirugía de revascularización coronaria, recambio o reparación valvular aórtica, mitral y tricuspídea, cirugía de aorta torácica y endarterectomía pulmonar), demostró que el tratamiento intensivo con insulina en el periodo perioperatorio reduce la morbilidad posoperatoria en pacientes no diabéticos.<sup>7</sup>

#### **Cirugía neurológica**

Respecto a neurocirugía, en un estudio observacional realizado por McGirt y su grupo se asoció a la hiperglucemia persistente en el perioperatorio en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de hemorragia subaracnoidea aneurismática con riesgo 10 veces mayor de desenlace poco favorable.<sup>42</sup> En un estudio de casos y controles realizado con pacientes posoperados de cirugía de columna vertebral, la hiperglucemia pre o posoperatoria fue un riesgo independiente de infección del sitio quirúrgico.<sup>43</sup>

#### **CONCLUSIONES**

La evidencia que relaciona al descontrol glucémico perioperatorio con diferentes complicaciones posoperatorias y con aumento en la morbilidad y mortalidad se ha vuelto sólida debido a los resultados de múltiples estudios. Para la comprensión de esta relación es indispensable conocer su fundamento fisiológico, explicado por la amplia gama de alteraciones metabólicas en estos pacientes sometidos a estrés. Pese a que el mayor número de ensayos clínicos que han estudiado este fenómeno se enfoca en pacientes en estado crítico y sometidos a cirugía cardiotorácica, existe creciente evidencia en

diferentes poblaciones de pacientes sometidos a distintos tipos de procedimientos quirúrgicos. Conocer y comprender la importancia del control glucémico perioperatorio nos proporciona áreas de investigación encaminadas a determinar metas glucémicas perioperatorias, a establecer medidas terapéuticas óptimas en este escenario y a crear protocolos intrahospitalarios para el control glucémico perioperatorio. Asimismo, nos compromete a un trabajo en equipo, conformado por internistas, anestesiólogos, intensivistas y cirujanos para la identificación oportuna y tratamiento correcto de los pacientes en riesgo o con alteraciones glucémicas en el periodo perioperatorio.

## REFERENCIAS

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
3. Swenne C, Lindholm C, Borowiec J, Schnell AE, Carlsson M. Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Hosp Infect* 2005;61:201-212.
4. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007;156:137-142.
5. Vriesendorp TM, Moréls QJ, Devries JH, Legemate DA, Hoekstra JB. Early post-operative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. A retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:520-525.
6. Reátegui D, Sanchez-Etayo G, Núñez E, Tió M, et al. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:2026-2031.
7. Bláha J, Mráz M, Kopecký P, Štriteský M, et al. Perioperative tight glucose control reduces postoperative adverse events in nondiabetic cardiac surgery patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3081-3089.
8. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-1414.
9. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS Jr. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:607-612.
10. Pezzella AT, Holmes SD, Pritchard G, Speir AM, Ad N. Impact of perioperative glycemic control strategy on patient survival after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1281-1285.
11. Kao LS, Meeks D, Moyer VA, Lally KP. Peri-operative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006806.
12. Fujii T, Watanabe Y, Shiono N, Kawasaki M, et al. Usefulness of perioperative blood glucose control in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:409-415.
13. Goodenough CJ, Liang MK, Nguyen MT, Nguyen DH, et al. Preoperative glycosylated hemoglobin and postoperative glucose together predict major complications after abdominal surgery. *J Am Coll Surg* 2015;221:854-861.
14. Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, et al. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30:439-443.
15. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. *J Gastrointest Surg* 2009;13:508-515.
16. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, et al. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg* 2013;257:8-14.
17. Jeon CY, Furuya EY, Berman MF, Larson EL. The role of pre-operative and post-operative glucose control in surgical-site infections and mortality. *PLoS One* 2012;7:e45616.
18. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4338-4344.
19. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373:1798-1807.
20. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care* 2013;17:305.
21. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.
22. Raju TA, Torjman MC, Goldberg ME. Perioperative blood glucose monitoring in the general surgical population. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1282-1287.
23. Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am* 2015;95:337-354.



24. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-551.
25. Marik PE. Critical illness related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-193.
26. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 1982;10:409-416.
27. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr* 2012;31:1002-1007.
28. Amour J, Brzezinska AK, Jager Z, Sullivan C, et al. Hyperglycemia adversely modulates endothelial nitric oxide synthase during anesthetic preconditioning through tetrahydrobiopterin- and heat shock protein 90-mediated mechanisms. *Anesthesiology* 2010;112:576-585.
29. Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period. *Br J Anaesth* 2013;111:118-34.
30. Russo N. Perioperative glycemic control. *Anesthesiol Clin* 2012;30:445-466.
31. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
32. Finfer S, Chittock DR, Su SY, NICE-SUGAR Study Investigators, et al. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
33. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
34. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1783-1788.
35. King JT Jr, Goulet JL, Perkal MF, Rosenthal RA. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 2011;253:158-165.
36. Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:1031-1036.
37. Ambiru S, Kato A, Kimura F, Shimizu H, et al. Poor postoperative blood glucose control increases surgical site infections after surgery for hepatobiliary-pancreatic cancer: a prospective study in a high-volume institute in Japan. *J Hosp Infect* 2008;68:230-233.
38. Chuang SC, Lee KT, Chang WT, Wang SN, et al. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. *J Formos Med Assoc* 2004;103:607-612.
39. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martín-Onraet A, Pérez-Amador M, et al. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. *Am J Infect Control* 2008;36:192-198.
40. Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, Pequignot EC, et al. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital symptomatic pulmonary embolism after major orthopedic surgery. *J Arthroplasty* 2010;25:64-70.
41. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006;58:1066-1073.
42. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, et al. Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007;107:1080-1085.
43. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, et al. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:62-69.



## Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica\*

Lifshitz A, Halabe J, Jasso L, Frati A, Alva C, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Celis MA, De la Llata M, Domínguez J, Islas R, Moreno M, Plancarte R, Reyes A, Soda A, Verástegui E, Sotelo J

Med Int Méx. 2016 November;32(6):668-670.

## Ethics and Transparency Committee on the Relation Physician-Industry (CETREMI); recommendations to physicians on their relation to pharmaceutical industry.

Lifshitz A, Halabe J, Jasso L, Frati A, Alva C, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Celis MA, De la Llata M, Domínguez J, Islas R, Moreno M, Plancarte R, Reyes A, Soda A, Verástegui E, Sotelo J

\*Publicado originalmente en Gac Méd Méx 2016;152:295-296. Publicado a petición y con autorización de Alberto Lifshitz y la Academia Nacional de Medicina.

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria, Academia Nacional de Medicina de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 14 de agosto 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz  
alifshitzg@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Lifshitz A, Halabe J, Jasso L, Frati A y col. Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):668-670.

### 1. Muestras médicas y visitadores/representantes de ventas

- 1.1. Recibir muestras médicas no debe involucrar ninguna forma de ganancia material para el médico.
- 1.2. El médico debe ponderar el tiempo que invierte en recibir información y anteponer siempre el beneficio del paciente.
- 1.3. Los médicos que decidan aceptar muestras médicas y utilizarlas son responsables de hacerlo dentro de la fecha de vigencia y antes de la de caducidad, y de la seguridad de su administración.



- 1.4. El tiempo que utilicen los médicos para recibir información no es objeto de remuneración alguna.
- 1.5. Los médicos son responsables de evaluar críticamente la información que reciban de representantes de la industria farmacéutica.

## 2. Actividades de educación médica continua

- 2.1. No puede perderse de vista que estas actividades tienen como propósito contribuir a la actualización de los médicos y que otras actividades, tales como la exposición comercial, deportivas, comidas o cenas, bailes, excursiones, etc. (lo que se conoce como "hospitalidad") son secundarias.
- 2.2. Los médicos pueden aceptar subsidios o apoyos para asistir a una actividad de educación continua, siempre y cuando la selección de los asistentes sea realizada por la institución académica organizadora.
- 2.3. Los médicos que participen como profesores, ponentes o expositores pueden recibir subvenciones para financiar el costo del traslado y el hospedaje. Deberán expresar ante la entidad organizadora, por escrito y firmada, su declaración de que no tienen conflictos de interés en relación con el contenido y también hacer explícito al inicio de su ponencia, ante la audiencia, que no tienen conflicto de interés.
- 2.4. Al recibir estas subvenciones debe quedar claro que el objetivo no es influir en los hábitos de prescripción o preferenciar cierta marca.
- 2.5. Deberá hacerse referencia a los medicamentos y otros insumos sólo bajo su denominación genérica.

- 2.6. El contenido de la conferencia o la participación académica debe estar relacionado directamente con la experiencia de trabajo y la especialidad del médico conferenciante.
- 2.7. No debe permitirse la influencia de las compañías patrocinadoras en el contenido, la presentación, la elección de ponentes o profesores o la publicación de los resultados. El financiamiento se aceptará como una contribución bajo la forma de un apoyo educativo sin restricciones.
- 2.8. Al participar en una actividad de educación continua el médico no debe pedir o aceptar obsequios o recompensas adicionales a lo descrito en el inciso 2.3 que pudieran ser percibidos como un factor de influencia sobre su juicio.
- 2.9. Las entidades académicas que organizan actividades de educación continua deben desarrollar políticas explícitas que preserven el juicio independiente y mecanismos de rendición de cuentas ante sus miembros.

## 3. Investigación

- 3.1. Para participar en investigaciones financiadas por una entidad comercial, el médico estará sujeto solamente a la legislación nacional e internacional y no permitirá presión externa, en especial del patrocinador, sobre los resultados de su investigación o de su publicación.
- 3.2. Debe verificar que el protocolo haya sido aprobado por un Comité de Investigación y Ética debidamente constituido.
- 3.3. Deben abstenerse de participar en estudios de investigación a menos que los patrocinadores les garanticen que los resultados se harán públicos dentro

de un periodo razonable y aun cuando sean contrarios a las hipótesis que se plantearon.

- 3.4. La información identificable sobre los sujetos de investigación o participantes voluntarios no debe proporcionarse al patrocinador sin el consentimiento de las personas involucradas.
- 3.5. Debe adherirse al protocolo de investigación y aceptar solamente los pagos aprobados por el Comité de Ética e Investigación, que pueden incluir una compensación basada en el tiempo dedicado y el trabajo, pero de ninguna manera en los resultados de la investigación.
- 3.6. No debe solicitarse o recibir pago alguno sólo por el reclutamiento de pacientes para la investigación.
- 3.7. Los médicos que registren a sus propios pacientes como sujetos de investigación deberán revelarles si tienen relación económica con los patrocinadores.
- 3.8. Deberán diferenciar su papel como clínicos y como investigadores, lo que deberá quedar reflejado en el contrato de investigación y en el consentimiento informado. Como siempre, si estos dos roles entran en alguna contradicción, lo importante será el paciente y su bienestar.
- 3.9. La aceptación de apoyo financiero para la investigación no debe estar condi-

cionada a la compra o prescripción de medicamentos u otros insumos para la salud.

- 3.10. Independientemente de que el protocolo de investigación haya sido aprobado por los comités, si durante el desarrollo de la investigación el médico detecta riesgos, efectos indeseables no contemplados o situaciones injustas para el enfermo, tiene la obligación de informarlos a las autoridades responsables, así como a los comités, y retirarse de la investigación.

#### 4. Relaciones comerciales

- 4.1. El médico no debe asociarse en un negocio o empresa de manera que influya o parezca influir en el tratamiento de los pacientes.
- 4.2. El médico podrá participar como consultor o miembro de un consejo asesor si no se compromete su integridad, si no entra en conflicto con las obligaciones que tiene para con sus pacientes y que esta relación sea transparente.
- 4.3. No deberá inducir en sus pacientes el surtir las prescripciones en determinado establecimiento o realizar los estudios complementarios de diagnóstico en una cierta localización, particularmente si tiene arreglos económicos con estas entidades.



## Síndrome de discinesia vesicular

García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E

### Resumen

La discinesia vesicular constituye un trastorno en la motilidad de la vesícula biliar que se manifiesta clínicamente con náusea, vómito o ambos, dolor biliar en el cuadrante superior derecho o que se irradia a la región infraescapular derecha. Esta enfermedad se diagnostica a través de los criterios de Roma III y se confirma con gammagrama vesicular. La colecistocinina participa en la aparición de la discinesia vesicular, en el síndrome de colon irritable y quizá en los trastornos de ansiedad y es probable que induzca sus efectos en las disfuncionalidades gastrointestinales y los trastornos de ansiedad (o quizá disautonomías) a través de interacciones con otros sistemas neuronales y la tan variada representación clínica pudiera depender de la capacidad compensatoria de cada paciente. Se comunican ocho casos de discinesia vesicular y síntomas agregados.

**PALABRAS CLAVE:** discinesia vesicular, trastornos de ansiedad, colecistocinina, disautonomía.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):671-675.

## Biliary dyskinesia syndrome.

García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E

### Abstract

Biliary dyskinesia is a motility disorder of the gallbladder, which manifests with nausea and vomit, biliary type pain in the right upper quadrant that also can be referred as pain to the right infrascapular area. Biliary dyskinesia is diagnosed by the Rome III criteria and is confirmed by biliary scintigraphy. Cholecystokinin (CCK) plays a role in the development of biliary dyskinesia, in the irritable bowel syndrome and perhaps in the anxiety disorders and probably through the interaction between cholecystokinin and other neuronal systems, this neuropeptide can introduce its effects in the gastrointestinal system and anxiety disorders (or even dysautonomia) and the variety of clinical manifestations can be attributed to the compensatory capacity of each patient. This paper reports the clinical case of eight patients with biliary dyskinesia and combined symptoms.

**KEYWORDS:** biliary dyskinesia; anxiety disorders; cholecystokinin; dysautonomia

Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

**Recibido:** 29 de junio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

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

### Este artículo debe citarse como

García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E. Síndrome de discinesia vesicular. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):671-675.

**CASOS CLÍNICOS**

En este reporte incluimos ocho pacientes que acudieron a consulta de primera vez en los últimos ocho años con diversas molestias gastrointestinales crónicas; la mayoría de ellos tenía el diagnóstico de síndrome de colon irritable, sin mejoría con los distintos tratamientos recibidos. El diagnóstico de discinesia vesicular se realizó en todos los casos, previa exclusión de otras afecciones gastrointestinales y bajo confirmación con gammagrama vesicular con <sup>99m</sup>Tc-HIDA (ácido imino-diacético). Cuadro 1

Llamó la atención que cinco de los ocho pacientes tenían distintos trastornos de ansiedad, tres de ellos estaban en tratamiento en Psiquiatría desde años antes de acudir a la consulta; los cinco pacientes recibían diversos tratamientos continuos o intermitentes contra la ansiedad. Un paciente tenía diagnóstico de depresión y estaba en tratamiento psiquiátrico. En dos mujeres, desde años antes, aparecieron diversos síntomas disautonómicos cardiovasculares con síncope, por lo que se realizó prueba de inclinación; en una de ellas se obtuvo el diagnóstico de intolerancia ortostática y en la otra, taquicardia postural ortostática.

**DISCUSIÓN**

El primero en referirse a la discinesia vesicular fue Krukenberg, en 1903. Los patólogos Aschoff y Bacmiieister la describieron en 1909 como la “estasis vesicular que ocurre sin inflamación ni litos”.<sup>1</sup> En 1923 la describió Westphal como “la disfunción del sistema nervioso autónomo de la vesícula”.<sup>2</sup>

La discinesia vesicular constituye un trastorno en la motilidad de la vesícula biliar que se manifiesta clínicamente con náusea, vómito o ambos, dolor biliar en el cuadrante superior derecho o que se irradia a la región infraescapular derecha. Se estima que la prevalencia de la discinesia vesicular es de 8% en hombres y de 22% en mujeres.<sup>3,4</sup>

La discinesia vesicular constituye cerca de 80% de los pacientes con la “enfermedad vesicular no especificada” en Estados Unidos, en donde en los últimos años los ingresos hospitalarios por esta enfermedad se han triplicado, con incremento de 700% en la población pediátrica, constituye 5 a 20% de las colecistectomías en los pacientes adultos y de 10 a 50% en la población pediátrica de ese país.<sup>5,6</sup>

**Cuadro 1.** Casos de discinesia vesicular y síntomas acompañantes

Género	Edad (años)	Fracción de eyección vesicular (%)	Síntomas agregados	Prueba de inclinación
Fem	18	16	Síncope	Positiva para intolerancia ortostática
Fem	36	No mostró vaciamiento	Trastorno de ansiedad e insomnio	
Fem	52	15	Síndrome depresivo	
Fem	47	No mostró vaciamiento	Trastorno de ansiedad y ataques de pánico	
Masc	32	No mostró vaciamiento	Trastorno de ansiedad y mareos	
Fem	23	16	Síncope, mareo, taquicardia y fatiga	Positiva para taquicardia postural ortostática
Masc	42	30	Trastorno de ansiedad	
Masc	39	7	Trastorno de ansiedad	



La colecistoquinina (CCK) es un péptido neurotransmisor que es secretado principalmente de dos formas: CCK33 y CCK8, en las células I de la mucosa duodenal y yeyuno. También se sintetiza en el sistema nervioso central, principalmente bajo las formas de CCK8 y CCK4. Los dos receptores que median los efectos de la CCK son CCKA y CCKB. El receptor CCKA (A de alimentaria) se encuentra principalmente en el tubo gastrointestinal, mientras que el receptor CCKB (B de *brain*) se encuentra de manera primordial en el cerebro.

La colecistocinina ejerce múltiples efectos gastrointestinales y se libera durante las comidas, provoca retraso en el vaciamiento gástrico, contracción vesicular, regulación de la motilidad intestinal y secreción de enzimas pancreáticas, en comunicación con el cerebro a través del vago, mientras que en el cerebro provoca un efecto anorexigénico, ansiogénico, sueño posprandial y se especula que tiene un papel en las emociones.

#### Patogénesis

La función vesicular implica ciclos muy complejos de señalización. Una hipótesis respecto a la causa del dolor en la discinesia vesicular es por el incremento en la presión vesicular. En 1997 se demostró la formación de litos de cristal biliar en los pacientes sometidos a colecistectomía por discinesia vesicular, por lo que la inflamación de la pared vesicular se ha propuesto como causa del dolor, debido a que incluso 94% de los pacientes sometidos a cirugía muestran cambios de colecistitis crónica en el estudio histológico.<sup>2-4</sup>

Otra hipótesis propuesta para la discinesia vesicular es la existencia de hipersensibilidad generalizada en las vías neurales que comunican al cerebro y al tálamo con el intestino. La hipersensibilidad visceral se ha demostrado en los pacientes con otros trastornos funcionales biliar-

res, como en la disfunción del esfínter de Oddi. También se ha demostrado que los pacientes con síndrome de colon irritable muestran alteración en la contracción vesicular en respuesta a la colecistocinina; por tanto, la discinesia vesicular puede resultar por defectos en la señalización de la colecistocinina; lo que origina cambios en la composición de la bilis y colecistitis crónica.<sup>3,7</sup>

La patogénesis de la discinesia vesicular aún se desconoce, lo que refleja el escaso conocimiento de las complejas interacciones entre los péptidos intestinales (como la colecistocinina), la vesícula y el sistema nervioso entérico.

#### Diagnóstico

Los criterios de Roma III definen a la discinesia vesicular como la existencia de: 1) un episodio de dolor de al menos 30 minutos, 2) síntomas recurrentes en distintos intervalos (no diario), 3) dolor en incremento paulatino, 4) dolor moderado a severo que interrumpe las actividades diarias o que requiere evaluación en el servicio de urgencias, 5) el dolor no se alivia con los movimientos intestinales, 6) el dolor no disminuye con los cambios de posición, 7) el dolor no se alivia con el consumo de antiácidos y 8) exclusión de otras enfermedades estructurales que puedan explicar los síntomas.<sup>4,8</sup>

La discinesia vesicular debe sospecharse en los pacientes con dolor biliar, en los que las enzimas hepáticas y pancreáticas son normales, muestran ultrasonido hepatobiliar normal y endoscopia del tubo digestivo superior sin alteraciones que expliquen el cuadro clínico. Después debe realizarse una colecistografía con <sup>99m</sup>Tc-HIDA con estimulación con colecistocinina o alimentación estándar, en donde una fracción de eyección vesicular (GBEF) menor a 35% se considera universalmente positiva para discinesia vesicular.<sup>3,8,9</sup> Varias condiciones médicas pueden disminuir la GBEF, como la diabetes

mellitus, el embarazo, la enfermedad celiaca y el síndrome de colon irritable, así como la administración de fármacos como analgésicos opiodes, bloqueadores de los canales de calcio, anticonceptivos orales, antagonistas del receptor de histamina 2 y benzodiacepinas.<sup>4</sup>

En los pacientes con GBEF menor a 35% se recomienda la colecistectomía laparoscópica.<sup>2,4,5,10</sup> Los pacientes que después de la intervención quirúrgica continúan con síntomas deberán estudiarse para descartar disfunción del esfínter de Oddi, que se reconoce como una afección no asociada con la discinesia vesicular.<sup>2,11</sup>

La discinesia vesicular representa el trastorno más difuso de motilidad gastrointestinal. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y la inercia del colon afectan a un gran número de pacientes con discinesia vesicular, al igual que el síndrome de colon irritable, lo que sugiere una relación entre ambos trastornos.<sup>2,11</sup>

Los receptores de colecistocinina se expresan a través del tubo gastrointestinal y, entre otras cosas, afectan la motilidad del colon y la función sensorial. Con base en estas propiedades se han desarrollado antagonistas de la colecistocinina para tratar trastornos funcionales, como el síndrome de colon irritable.<sup>12</sup>

La colecistocinina es un péptido neurotransmisor que originalmente se descubrió en el intestino (Ivy y Oldberg en 1928), pero que está distribuido ampliamente en el sistema nervioso central (Van de Haegen en 1975). Existen múltiples formas activas de la colecistocinina y se reconoce ser el neuropéptido más distribuido en el cerebro, con altas concentraciones de la misma y de sus receptores en la corteza cerebral, bulbo olfatorio, hipotálamo, amígdala, hipocampo, cuerpo estriado, sustancia gris periacueductal y el cordón espinal. Esta distribución neuroanatómica ha generado la especulación de su papel

en los trastornos de ansiedad, lo que dio origen a múltiples estudios, incluso de los antagonistas de la colecistocinina.<sup>13</sup>

El primer reporte del posible papel de la colecistocinina en el origen de la ansiedad fue en 1979, por Della-Fera y Baile. En los últimos años se han realizado múltiples estudios en modelos animales con distintos resultados. Las propiedades para generar ansiedad de la CCK8 y la CCK4 se han reportado en 53% de los experimentos.<sup>13-15</sup>

No obstante, existe evidencia de que la administración sistémica de agonistas de la colecistocinina precipita síntomas de pánico en voluntarios sanos y en pacientes con fobia social y que los antagonistas del receptor CCKB pueden bloquear estos efectos; los estudios realizados hasta ahora no han mostrado diferencias significativas *versus* placebo, quizá por sus escasas características farmacológicas o por la administración de dosis inadecuadas.<sup>13,16</sup> Los resultados de algunos experimentos en animales sugieren un papel de la colecistocinina en la depresión. La administración de antagonistas de la CCKB causa efectos antidepresivos; sin embargo, las réplicas en estudios con humanos no han resultado del todo claras.<sup>16</sup>

El complejo y variado “rompecabezas” de síntomas que puede encontrarse en el perfil de funcionalidad distinto al grueso de la población, hasta ahora llamado disfuncionalidad del sistema nervioso autónomo (disautonomía), puede incluir algunos síntomas de varios padecimientos que hasta el momento, considerados de una manera muy limitada, conforman distintos diagnósticos (todos por exclusión), como las cefaleas vasculares, la intolerancia ortostática con o sin síncope, taquicardia postural ortostática, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, trastornos funcionales gastrointestinales, como enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable y quizá la discinesia vesicular



(como causa o efecto); además de tan variadas manifestaciones que la disminución transitoria en el flujo sanguíneo genera a distintos niveles del organismo, como lo es a nivel cutáneo con palidez y frialdad en las manos y los pies y, a nivel cerebral, manifestada con fatiga, mareos, trastornos en la concentración, sueño excesivo posprandial, lipotimia y síncope. Los trastornos afectivos pueden conformar una ficha de este “rompecabezas”, a manera de depresión, ansiedad o trastornos de pánico, además de que pueden sobrevenir trastornos funcionales genitourinarios diversos, como vejiga irritable o dispareunia.<sup>17-19</sup>

## CONCLUSIÓN

Quedará por definirse si la colecistocinina puede tener algún papel en los trastornos funcionales que a tantos pacientes afectan, con disminución en la calidad de vida y ausencias laborales, si bien por definición médica se consideran benignos. Es probable que la colecistocinina induzca sus efectos en las disfuncionalidades gastrointestinales y los trastornos de ansiedad (o quizá disautonomías) a través de interacciones con otros sistemas neuronales y la tan variada representación clínica pudiera depender de la capacidad compensatoria de cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Storde J. Biliary dyskinesia from the surgical viewpoint. *Ann Surg* 1943;117:198-206.
2. Barnes S, Clark D, Schwartz R. Biliary dyskinesia: A brief review. *Curr Surg* 2004;61:428-434.
3. Francis G, Baillie J. Gallbladder dyskinesia: Fact or fiction? *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:188-192.
4. Hansel S, DiBaise J. Functional gallbladder disorder: Gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:369-379.
5. Adams D. Biliary dyskinesia: Does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or a sham operation? *J Gastrointest Surg* 2013.
6. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:98-106.
7. Vogt D. Gallbladder disease: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2002;69:977-984.
8. DuCoin C, Faber R, Ilagan M. Normokinetic biliary dyskinesia: a novel diagnosis. *Surg Endosc*. DOI 10.1007/s00464-012-2342-0.
9. Singhal V, Szeto P, Norman H, et al. Biliary dyskinesia: How effective is cholecystectomy? *J Gastrointest Surg* 2012;16:135-141.
10. Dave R, Patak S, Cockbain A, et al. Management of gallbladder dyskinesia: patient outcomes following positive <sup>99m</sup>technetium-(Tc) labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystokinin (CCK) provocation and laparoscopic cholecystectomy. *Clinical Radiology* 2015;70:400-407.
11. Dauer M, Lammert F. Mandatory and optional function tests for biliary disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;23:441-451.
12. Grace P, Poston G, Williamson R. Biliary motility. *Gut* 1990;31:571-582.
13. Griebel G. Is There a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Ther* 1999;82:1-61.
14. Burgdorf J, Panksepp J, Beinfeld M, et al. Regional brain cholecystokinin changes as a function of rough-and-tumble play behavior in adolescent rats. *Peptides* 2006;27:172-177.
15. Jenck F, Martin J, Moreau J. Behavioral effects of CCK B receptor ligands in a validated simulation of panic anxiety in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:291-298.
16. Shlik J, Vasar E, Bradwejn J. Cholecystokinin and psychiatric disorders: Role in etiology and potential of receptor antagonists in therapy. *CNS Drugs* 1997;8:134-152.
17. García-Frade LF, Mas A. Intolerancia ortostática. *Med Int Méx* 2006;22:542-554.
18. García-Frade LF, Solís-Ayala E, González-Hermosillo, et al. La disautonomía en el mundo real. *Med Int Méx* 2013;29:469-472.
19. García-Frade LF. Síntomas en la disautonomía. En: Un síndrome llamado disautonomía. México: Alfíl, 2015.



## Mola parcial con producto vivo

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Pérez-Lozano Y<sup>2</sup>

### Resumen

La mola hidatiforme es una gestación anormal caracterizada por tumefacción edematosa de las vellosidades coriónicas. Se comunica el caso de una paciente de 16 años de edad, embarazada, con derrame pleural tipo hemotórax derecho e implantes de mola parcial bilateral, con feto viable por resonancia magnética nuclear y en el puerperio por tomografía axial computada de tórax; por deterioro en clase funcional de la madre, exacerbación de dificultad respiratoria y preeclampsia se interrumpió el embarazo por vía abdominal; se obtuvo producto de primera gestación, vivo, masculino, manejado en cuidados intensivos, actualmente vivo sin malformaciones aparentes.

**PALABRAS CLAVE:** embarazo molar, mola parcial.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):676-678.

## Partial mole with alive product.

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Pérez-Lozano Y<sup>2</sup>

### Abstract

Hydatidiform mole is an abnormal pregnancy characterized by edematous tumefaction of chorionic villi. This paper reports the case of a pregnant 16-year-old patient, with pleural effusion type right hemothorax and implants of bilateral partial mole, with viable fetus by nuclear magnetic resonance and in the puerperium by thorax computed axial tomography; by functional class deterioration of the mother, respiratory difficulty exacerbation and preeclampsia, pregnancy was interrupted by abdominal via; an alive, male product of first gestation was obtained, managed at intensive care unit, currently alive, without apparent malformations.

**KEYWORDS:** molar pregnancy; partial mole

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital de Especialidades 5 de mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>2</sup> Jefatura de Enseñanza de la Unidad de Oncología del Complejo Médico Sur, Puebla.

**Recibido:** 12 de enero 2016

**Aceptado:** junio 2016

### Correspondencia

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
samsara20\_12@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Salazar-Marcelino AE, Pérez-Lozano Y. Mola parcial con producto vivo. Med Int Méx. 2016 nov;32(6): 676-678.



## ANTECEDENTES

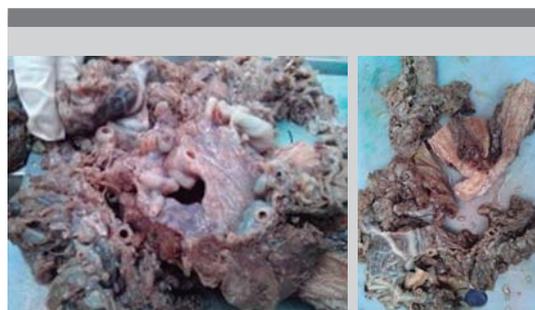
Los embarazos molares son enfermedades poco frecuentes y complejas. La enfermedad trofoblástica gestacional es un grupo de tumores procedentes del tejido placentario que llega a tener invasión local o metastásica. La mola hidatiforme es una gestación anormal caracterizada por tumefacción edematosa de las vellosidades coriónicas que dan un aspecto de racimos de uvas. Se presentan en 1 de cada 1,500 embarazos en Europa y América del Norte y es 3 a 10 veces más frecuente en los países de Asia.<sup>1,2</sup> La incidencia de mola parcial con feto vivo varía de 1 por cada 22,000 a 1 por cada 100,000 nacimientos y un feto cromosómicamente normal asociado con mola tiene probabilidades de nacimiento vivo de 40%;<sup>3</sup> las características histopatológicas permiten hacer el diagnóstico diferencial, el tratamiento depende del cuadro clínico.<sup>4,5</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años de edad, embarazada, aparentemente sana, que asistió sólo a dos consultas de control prenatal; acudió a urgencias gineco-obstétricas del Hospital de la Mujer, de la Unidad Médica del Sur, Puebla, por dificultad respiratoria; clínicamente padeció derrame pleural tipo hemotórax derecho e implantes de mola parcial bilateral, con feto viable por resonancia magnética nuclear (Figura 1) y en el puerperio por tomografía axial computada de tórax; por deterioro en clase funcional de la madre, exacerbación de dificultad respiratoria y preeclampsia se interrumpió el embarazo por vía abdominal; se obtuvo producto de primera gestación, vivo, masculino, con Capurro 36 semanas, peso de 1,250 g, Apgar 7/9 al minuto 1 y 5 de nacimiento, manejado en cuidados intensivos; en la actualidad se encuentra vivo, sin malformaciones aparentes. Se realizó histerectomía obstétrica a la madre por atonía uterina



**Figura 1.** En corte coronal de resonancia magnética potenciada en T2 se observa producto de gestación en presentación pélvica y de mola hidatiforme.



**Figura 2.** Imagen macroscópica de tejido placentario y molar.

y drenaje de hemotórax en dos tiempos quirúrgicos, requirió estancia en unidad de cuidados intensivos por choque hipovolémico y luego de

estabilidad hemodinámica se egresó; se inició quimioterapia por mediciones de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica ( $\beta$ -hGC) los días 1, 7 y 14 posevacuación con incrementos mayores a 10% y metástasis pulmonar, con escala pronóstica de la FIGO/OMS como paciente en riesgo bajo; en la actualidad se encuentra estable.

### REFERENCIAS

1. Atabaki PF, et al. DNA flow cytometric analysis in variable types of hydropic placentas. *Iranian J Reprod Med* 2015;13:269-274.
2. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional. SSA 228-09.
3. Juárez Azpilcueta A, Islas Domínguez L, Durán Padilla MA. Mola hidatidiforme parcial con feto vivo del segundo trimestre. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:137-139.
4. Juárez AA, Durán Padilla MA. Mola parcial con feto vivo: Análisis clínico, morfológico y genético. *Rev Mex Pediatr* 2009;76:212-214.
5. Zavadil M, Feyereisl J, Krofta L, et al. New diagnostic approach to different hydatidiform mole types, hydropic abortions and relevant clinical management. *Ceska Gynekol* 2009;74:177-182.

### 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](http://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.



## Coexistencia de vitíligo, artritis reumatoide y tiroiditis autoinmunitaria en el síndrome autoinmunitario múltiple

Mercado U

### Resumen

El síndrome autoinmunitario múltiple se caracteriza por la ocurrencia de tres o más trastornos autoinmunitarios bien definidos en el mismo individuo. La clasificación original agrupó el síndrome autoinmunitario múltiple en tres tipos de acuerdo con la prevalencia de sus asociaciones. Con frecuencia, el vitíligo, una afección dermatológica, se asocia con síndrome autoinmunitario múltiple. Se informan los casos de cinco pacientes con vitíligo asociado con artritis reumatoide e hipotiroidismo autoinmunitario.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome autoinmune múltiple, vitíligo, artritis reumatoide, autoinmunidad tiroidea.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):679-681.

## Co-existence of vitiligo, rheumatoid arthritis and autoimmune hypothyroidism as multiple autoimmune syndrome.

Mercado U

### Abstract

Multiple autoimmune syndrome (MAS) is characterized by the association of at least three autoimmune disorders in the same patient. Originally, multiple autoimmune syndrome was grouped in three types according to the prevalence of their association. Vitiligo has often been identified as an important dermatological condition associated with multiple autoimmune syndrome. Five cases of vitiligo associated with rheumatoid arthritis and autoimmune hypothyroidism are informed.

**KEYWORDS:** multiple autoimmune syndrome; vitiligo; rheumatoid arthritis; autoimmune thyroiditis

Departamento de Medicina (Reumatología), Hospital General Mexicali, ISESALUD. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

**Recibido:** 12 de abril 2016

**Aceptado:** agosto 2016

### Correspondencia

Dr. Ulises Mercado  
dr\_omr\_2012@yahoo.mx

### Este artículo debe citarse como

Mercado U. Coexistencia de vitíligo, artritis reumatoide y tiroiditis autoinmunitaria en el síndrome autoinmunitario múltiple. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):679-681.

## ANTECEDENTES

En 1988, Humbert y Dupont,<sup>1,2</sup> después de observar cuatro casos de pacientes con tres enfermedades autoinmunitarias en el mismo paciente, revisaron de modo crítico la bibliografía de asociaciones similares y propusieron una clasificación en tres tipos bajo el encabezado de síndromes autoinmunitarios múltiples. Desde entonces se han descrito nuevas asociaciones. El vitíligo segmentario o no segmentario (también designado localizado o generalizado) desempeña un papel importante en este síndrome.

## CASOS CLÍNICOS

Se comunican los casos de cinco mujeres con manifestaciones clínicas y serológicas de artritis reumatoide, vitíligo e hipotiroidismo autoinmunitario de una base de datos de 648 pacientes con artritis reumatoide de un mismo hospital, que se distinguían por 1) poliartritis simétrica de pequeñas y medianas articulaciones y existencia de factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas o anti-PCC de segunda generación; 2) despigmentación de la piel segmentaria o no segmentaria y 3) hipotiroidismo con elevación de hormona estimulante de tiroides o TSH y anticuerpos contra peroxidasa tiroidea. La determinación del factor reumatoide se efectuó por aglutinación en látex ( $\geq 1:80$ ) en todos los casos. Anti-PCC2 (quimioluminiscencia  $< 5.0$  U/mL, Architect, Abbott) se analizó en cuatro pacientes con duración de la enfermedad menor a 18 meses y anti-peroxidasa tiroidea (quimioluminiscencia  $< 5.0$  UI/mL, Architect, Abbott) en todos los pacientes. En cuatro casos el vitíligo fue la primera manifestación del síndrome autoinmunitario múltiple. El tratamiento fue con fármacos modificadores de enfermedad, principalmente metotrexato combinado con sulfasalazina o cloroquina y dosis bajas de prednisona (2.5-5.0 mg/d). En un

caso, la cloroquina produjo hiperpigmentación de la piel de la cara, la cara anterior del tórax y los antebrazos. Todas las pacientes recibían levotiroxina de acuerdo con la vigilancia de la TSH (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

El síndrome autoinmunitario múltiple es la combinación de al menos tres enfermedades autoinmunitarias en el mismo paciente.<sup>1-5</sup> La patogénesis todavía no es bien conocida. Cerca de 25% de los pacientes con trastornos autoinmunitarios tiende a padecer otras enfermedades autoinmunitarias.<sup>4</sup> La artritis reumatoide puede asociarse con síndrome de Sjogren, de Felty, tiroiditis autoinmunitaria o formar parte de lupus o de enfermedad mixta del tejido conectivo. El factor reumatoide y anti-PCC son parte de los nuevos criterios de artritis reumatoide. El anti-PCC es un biomarcador sumamente específico de artritis reumatoide, los títulos séricos  $\geq 60$  U/mL son fuertemente positivos para la enfermedad (Cuadro 1).

El vitíligo con frecuencia precede la afección de la glándula tiroides, como sucedió en cuatro casos. Varios mecanismos parecen interactuar para explicar la pérdida de melanocitos en la epidermis en el vitíligo: neural, bioquímico, genético y autoinmunidad. La asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, como enfermedad tiroidea y alta prevalencia de autoanticuerpos contra peroxidasa y tiroglobulina (21 a 31%), los hallazgos de células T activadas en la periferia de lesiones activas y la detección de anticuerpos a antígenos de superficie y citoplásmicos de melanocitos, sugiere que un mecanismo inmunitario sea el más plausible.<sup>6-8</sup> Al ingreso, los pacientes recibían suplementos de hormona tiroidea, con poco apego al tratamiento. Solamente en el caso 2 el diagnóstico de artritis reumatoide e hipotiroidismo se sospechó al ingreso.



**Cuadro 1.** Características demográficas, clínicas y serológicas de cinco pacientes con síndrome autoinmunitario múltiple

Caso	Sexo, edad	Trastorno autoinmunitario	Anti-PCC <5.0 U/mL	Factor reumatoide de $\geq 80$ látex	Antiperoxidasa <5.0 UI/mL	TSH	Tratamiento
1	Mujer, 25	Vitiligo segmentario, hipotiroidismo, artritis reumatoide <12 meses	392	80	11.5	11.2	Prednisona, metotrexato, sulfasalazina, levotiroxina
2	Mujer, 71	Vitiligo segmentario, hipotiroidismo, artritis reumatoide <12 meses	159	160	128.6	11.9	Metotrexato, levotiroxina
3	Mujer, 69	Vitiligo no segmentario, hipotiroidismo, artritis reumatoide >10 años	No realizado	640	4,859	Normal	Sulfasalazina, cloroquina, prednisona, levotiroxina
4	Mujer, 63	Hipotiroidismo, vitiligo segmentario, artritis reumatoide 3 años	150.3	160	7.5	10.8	Cloroquina, sulfasalazina, prednisona
5	Mujer, 55	Vitiligo segmentario, hipotiroidismo, artritis reumatoide 18 meses	443	80	14.5	Normal	Levotiroxina, metotrexato, prednisona

El diagnóstico diferencial en estos casos incluyó el síndrome poliendocrino autoinmunitario tipos 1 y 2. En el tipo 1 el sujeto tiene al menos dos de tres síntomas cardinales, enfermedad de Addison autoinmunitaria, hipoparatiroidismo autoinmunitario y candidiasis mucocutánea, mientras que en el tipo 2 la enfermedad de Addison autoinmunitaria se asocia con tiroiditis autoinmunitaria, diabetes tipo 1 o ambas.<sup>9</sup>

### CONCLUSIONES

Varios autoanticuerpos pueden encontrarse en el síndrome autoinmunitario múltiple; algunos de ellos son sistémicos y sumamente específicos u órgano-específicos. La existencia de una enfermedad autoinmunitaria debe alertar acerca de la aparición de otro trastorno autoinmunitario.

### REFERENCIAS

- Humbert P, Dupond JL. Dermatological autoimmune diseases and the multiple autoimmune syndromes. *Acta Derm Venereol* 1989;148(Suppl):1-8.
- Humbert P, Dupond JL. Multiple autoimmune syndromes. *Ann Med Interne* (abstract) 1998;139:159-168.
- Manuel-Anaya J, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for a the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;43:256-264.
- Mohan MP, Ramesh TC. Multiple autoimmune syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:298-300.
- Santos G, Sousa L. Syndrome in question. *An Bras Dermatol* 2014;89:361-362.
- Kemp EH. Autoantibodies as diagnostics and predictive markers of vitiligo. *Autoimmunity* 2004;37:287-290.
- Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Begovic B, et al. Association between vitiligo and thyroid autoimmunity. *J Thyroid Res* 2011;2011:1-3.
- Dash R, Mohapatra A, Manjunathswamy BS. Antithyroid peroxidase antibody in vitiligo. A prevalence study. *J Thyroid Res* 2015;2015:1-8.
- Ballarini A, Lee-Kirsch MA. Genetic dissection of autoimmune polyendocrine syndrome type 2: common origin of a spectrum of phenotypes. *Ann NY Acad Sci* 2007;110:159-165.



## Síndrome de Guillain-Barré como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico

Pérez-García JA<sup>1</sup>, Sáenz-Castro M<sup>1</sup>, González-Galván LM<sup>1</sup>, Arredondo-Ruiz P<sup>1</sup>, Gutiérrez-Casillas S<sup>1</sup>, Casas-Aparicio G<sup>2</sup>, Ramiro-Guerrero E<sup>3</sup>, Medina-López Z<sup>3</sup>, Martínez-Mijangos O<sup>4</sup>, Alonso-Martínez D<sup>1</sup>, Peña-Pérez CA<sup>5</sup>

### Resumen

El síndrome de Guillain-Barré es una manifestación inusual del lupus eritematoso sistémico. Comunicamos el caso clínico de un paciente de 18 años de edad, previamente sano, que padeció una polirradiculoneuropatía aguda asociada con actividad hematológica y renal de lupus eritematoso sistémico. El tratamiento con inmunoglobulina fue ineficaz, pero el paciente mejoró con esteroides y ciclofosfamida.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):682-687.

## Guillain-Barré syndrome as initial manifestation of systemic lupus erythematosus.

Pérez-García JA<sup>1</sup>, Sáenz-Castro M<sup>1</sup>, González-Galván LM<sup>1</sup>, Arredondo-Ruiz P<sup>1</sup>, Gutiérrez-Casillas S<sup>1</sup>, Casas-Aparicio G<sup>2</sup>, Ramiro-Guerrero E<sup>3</sup>, Medina-López Z<sup>3</sup>, Martínez-Mijangos O<sup>4</sup>, Alonso-Martínez D<sup>1</sup>, Peña-Pérez CA<sup>5</sup>

### Abstract

Guillain-Barre syndrome is a unusual manifestation of systemic lupus erythematosus. We report the case of an 18-year-old man previously healthy who developed an acute polyradiculoneuropathy associated with hematological and renal activity of systemic lupus erythematosus. Immunoglobulin treatment was ineffective but patient improved with steroids and cyclophosphamide.

**KEYWORDS:** Guillain-Barre syndrome; systemic lupus erythematosus

<sup>1</sup> Internista.

<sup>2</sup> Nefrólogo.

<sup>3</sup> Neurólogo.

<sup>4</sup> Nefropatólogo.

<sup>5</sup> Jefe del curso de Medicina Interna

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

**Recibido:** 13 de abril 2016

**Aceptado:** agosto 2016

### Correspondencia

Dr. Juan Antonio Pérez García  
antonioresident@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Pérez-García JA, Sáenz-Castro M, González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P y col. Síndrome de Guillain-Barré como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):682-687.



## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica caracterizada por sus manifestaciones heterogéneas. Los órganos y tejidos son dañados por la adherencia de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Algunas manifestaciones aún no se han identificado como anticuerpos. Las manifestaciones neurológicas se han reportado en 10 a 80% de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad.<sup>1-3</sup> Pocos casos han informado que el síndrome de Guillain-Barré y sus variantes son manifestaciones neurológicas de lupus eritematoso sistémico,<sup>4,5</sup> por lo que el porcentaje de manifestación es bajo y poco sospechado al momento del abordaje diagnóstico de este grupo de pacientes. Se comunica el caso de un paciente que padeció un síndrome de Guillain-Barré *like* como primera manifestación clínica de lupus eritematoso sistémico.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años de edad, originario de Manzanillo, Colima, referido a nuestro nosocomio en la Ciudad de México. Como antecedentes de importancia, tenía tabaquismo positivo de tres cigarrillos al día, toxicomanías con consumo de cannabis en el último año, "cristal" en una ocasión y consumo de alcohol una vez por semana; también tenía el antecedente de neumonía adquirida en la comunidad el 1 de febrero de 2013. Inició su padecimiento actual el 20 de mayo de 2013 al tener disminución progresiva de la fuerza en ambas extremidades inferiores, de manera simétrica y ascendente, hasta limitarle la deambulaci3n; posteriormente, a las dos semanas de haber iniciado el cuadro clínico se agregaron alteraciones sensitivas caracterizadas por sensaci3n de hormigueo y dolor de tipo urente en ambas extremidades inferiores. Su debilidad progresó rápidamente a lo largo de tres días de hospitalizado, que culminó con paresia grave que

lo dejó totalmente incapacitado para caminar. A su ingreso tenía presión arterial normal de 110/80 mmHg; sin embargo, tenía periodos de descontrol hipertensivo con cifras de 180/110 mmHg y periodos de hipotensi3n con cifras de 90/50 mmHg; frecuencia respiratoria de 16 rpm, frecuencia cardiaca de 110 lpm, 36°C de temperatura. A la exploraci3n clínica general se encontró con adecuada coloraci3n e hidrataci3n de tegumentos, cráneo y cara sin datos agregados, en el cuello se palparon ganglios cervicales de 2 cm de diámetro, no adheridos a planos profundos y dolorosos a la palpaci3n. El t3rax tenía movimientos de amplexi3n adecuados, campos pulmonares bien ventilados, sin estertores ni sibilancias. Abdomen con esplenomegalia palpable que se extendía 2 cm por debajo del reborde costal. Miembros torácicos y pélvicos sin datos agregados. Exploraci3n neurol3gica: nervios craneales: pupilas isoc3ricas, con adecuada respuesta al estímulo luminoso, fondo de ojo sin alteraciones, movimientos oculares completos en todas sus direcciones; músculos de la masticaci3n normales, sensibilidad de las tres ramas del trigémino normal, reflejo corneal presente bilateral; simetrías faciales; reflejo nauseoso y de degluci3n sin alteraciones, elevaba el paladar de manera simétrica; fuerza de trapecios y esternocleidomastoideos sin alteraciones, lengua con movilidad normal, sin agregados. Sistema motor: trofismo normal, hipotonía generalizada, fuerza muscular en las extremidades superiores 5/5 proximal y distal, en las extremidades inferiores 2/5 proximal y distal. Los reflejos en las extremidades superiores e inferiores, abolidos. Respuesta plantar flexora. Sensibilidad: hipoestesias a la sensibilidad superficial al tacto suave, dolor y temperatura en las extremidades inferiores con distribuci3n en calcetín. Sensibilidad profunda sin alteraciones. Cerebelo: metría y diadococinesia normales, sin nistagmo. Meníngeos ausentes, marcha no valorable, por lo que se llegó a la conclusi3n de tetraparesia flácida aguda, arrefléxica.

Estudios de laboratorio: biometría hemática con leucocitos 8,900; hemoglobina 8.9; Htc 26.5%; VCM 85.4 fl; CMHB 33.7 g/dL; plaquetas 310,000; neutros 4,500; monos abs 600; linfocitos abs 3,700, pruebas de funcionamiento hepático con albúmina 2.2 g/dL; ALT 11.5 UI/L; AST 25 UI/L; FA 51.4 UI/L; GGT 8 UI/L; BD 0.0; BI 0.3 mg/dL; BT 0.3 mg/dL; LDH 89.2 mg/dL. Química sanguínea con BUN 21.63 mg/dL; creatinina 0.96 mg/dL, glucosa 118.1 mg/dL. Examen general de orina de aspecto turbio, densidad urinaria 1.028, células epiteliales 4-6/c, leucocitos 10-12/c, microproteínas 500 mg/dL con tasa de filtración glomerular de 109 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC, calculado por una fórmula MDRD. Perfil de lípidos con LDL 89.2 mg/dL; HDL 22.2 mg/dL; triglicéridos 210 mg/dL; CKT 42 UI/L, colesterol 320 mg/dL. Perfil muscular CPK 85 U/L, perfil de inmunoglobulinas, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y concentraciones de hierro normales. Los marcadores inflamatorios estaban elevados con VSG de 58 mm/h y la concentración de proteína C reactiva fue de 0.9 mg/dL. Se realizó una punción lumbar en el día 14 después del inicio de los síntomas y el análisis reportó lo siguiente: aspecto: agua de roca, proteínas: 496 mg/dL, glucosa: 55.3 mg/dL, LD: 17, Cl: 118 mmol/L, Leu: 0 cel, Hem: negativo, tinciones de tinta china y Gram negativas. Las pruebas de serología para sífilis (VDRL), virus de hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), VIH-ELISA y TORCH fueron negativas.

La radiografía de tórax no mostró ninguna alteración. La tomografía de cuello, que abarcó tórax y abdomen en búsqueda intencionada de adenopatías (Figura 1), reportó adenomegalias en el cuello en niveles I, II, III y IV; en su eje corto medía 8 mm, así como aortocavos, paraaórticos, retroperitoneales, los mayores medían 13 mm en su eje corto y en las regiones inguinales medía 14 mm en su eje corto.

Las pruebas de conducción nerviosa (Figuras 2 y 3) reportaron neuropatía severa y falta de

respuesta sensitiva en el nervio peroneo, tibial, sural, mediano y cubital, así como neuropatía motora moderada y falta de respuesta motora del nervio mediano y cubital. La onda F estuvo ausente para el nervio peroneo, tibial, mediano y cubital. Todos los resultados fueron bilaterales, lo que era compatible con neuropatía motora aguda y axonal sensorial (AMSAN).

Por lo anterior se inició tratamiento con inmunoglobulina a 0.4 g/kg/día durante cinco días, sin mejoría alguna en términos neurológicos. El reporte de proteínas de 24 horas fue de 10.473 g, por lo que se inició abordaje de un síndrome nefrótico y se solicitó determinación de concentraciones de complemento, que reportó C3 de 20.5 mg/dL (88 a 201 mg/dL) y C4 de 5 mg/dL (16 a 47 mg/dL), beta-2-microglobulina de 7,762 ng/mL, anticuerpos antinucleares positivos, con títulos de 1:1,000 para moteado fino y 1:1,000 para moteado grueso, anticuerpos ds-DNA fueron 168.2 UI (positivo >25 UI) y anti-Sm 36 UI (positivo >7.0 UI).

Con los datos obtenidos solicitamos una biopsia del ganglio linfático, que reportó hiperplasia linfoide reactiva, y una biopsia renal, que reveló glomerulonefritis membranoproliferativa difusa activa y clase IV-G (A) + V (ISN/RPS) con índices de actividad y cronicidad de 7 y 2, respectivamente (Figuras 4 a 6).

El diagnóstico final de nuestro paciente fue lupus eritematoso sistémico con actividad renal con nefropatía lúpica grado IV, hematológico, hipocomplementemia y polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda sensitiva-motora con síndrome de Guillain-Barré *like*, por lo que se administraron cinco pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa (1 g/día) y posteriormente continuó con prednisona oral a dosis de 0.5 mg/kg/día. Se combinó el tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup> SC) como tratamiento de induc-

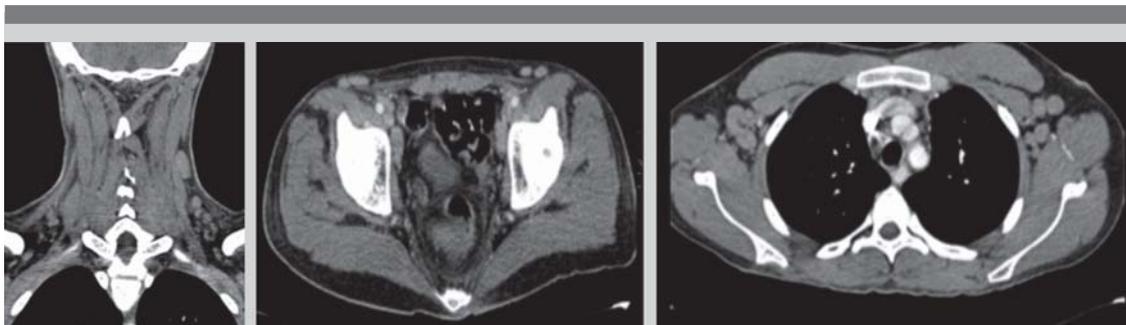


Figura 1. Tomografía de cuello, tórax y abdomen.

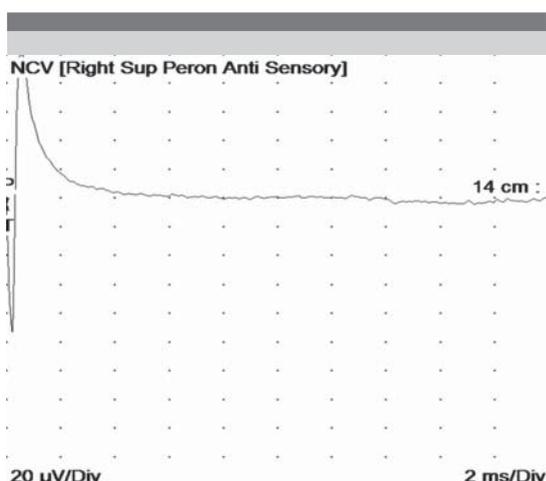


Figura 2. Velocidad de conducción nerviosa que muestra la falta de respuesta sensorial del nervio peroneo.

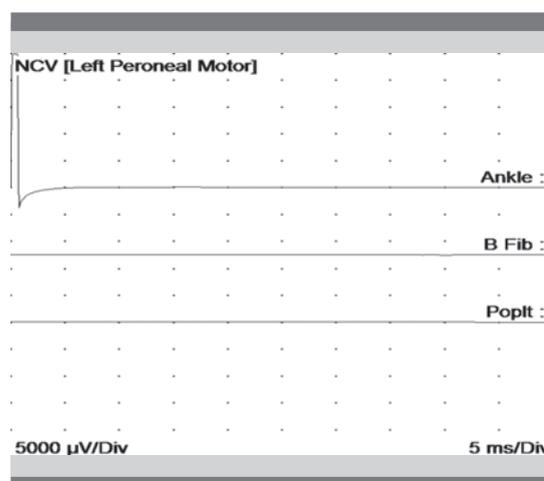
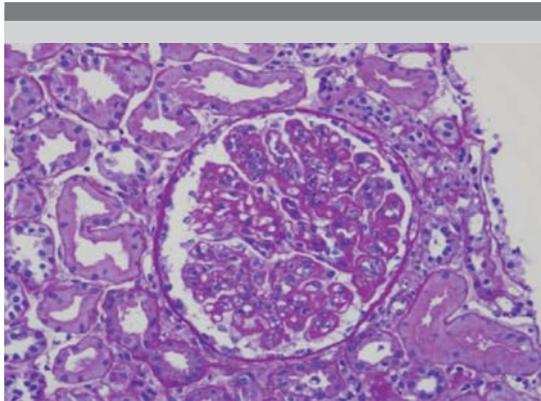


Figura 3. Velocidad de conducción nerviosa que muestra la falta de respuesta motora del nervio peroneo izquierdo.

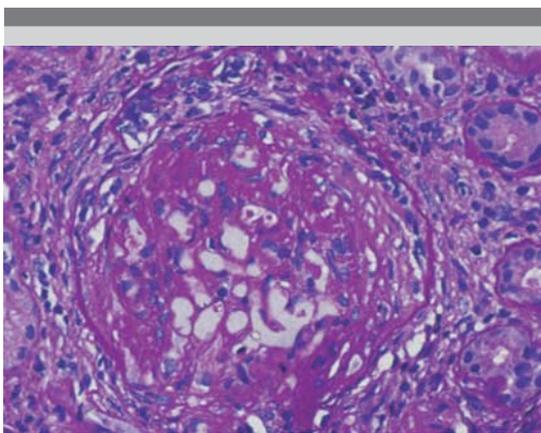
ción a la remisión mensual durante un periodo de seis meses. También recibió medicación antipalúdica e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en combinación con bloqueadores de los receptores de la angiotensina, con lo que tuvo mejoría con respecto a su fuerza muscular 3/5 de manera generalizada y en la sensibilidad. En la actualidad continúa con rehabilitación y vigilancia cada seis meses en nuestro nosocomio.

## DISCUSIÓN

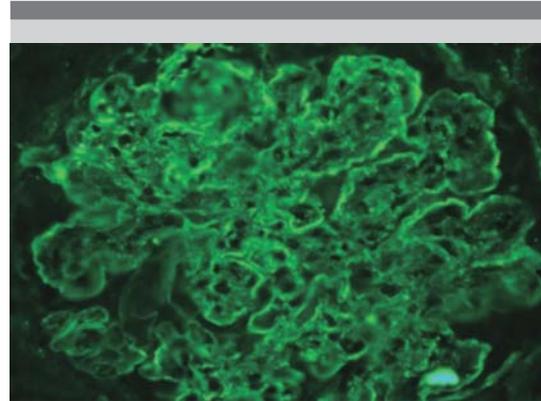
Describimos una manifestación aguda de polirradiculoneuropatía (AMSAN) en un joven como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico. La polirradiculoneuropatía aguda representa 0.6 a 1.7% de las manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico.<sup>6,7</sup> La evolución de nuestro paciente fue similar a la de los casos descritos en la bibliografía con



**Figura 4.** Glomérulos con lesiones activas de la proliferación endocapilar, leucoestasis y lazos de alambre.



**Figura 5.** Glomerulosclerosis generalizada con medias lunas.



**Figura 6.** Inmunofluorescencia positiva para IgG, C1q, kappa y lambda, con patrones epimembranosos finos y granulares con depósito subendotelial, mesangial y de la membrana basal tubular.

escasa respuesta al tratamiento de referencia contra el síndrome de Guillain-Barré y mejoría con el tratamiento con esteroides. Esto podría explicarse por diferentes mecanismos inmunológicos en cada paciente con lupus eritematoso sistémico. Aunque no existe un autoanticuerpo específico para el síndrome de Guillain-Barré, la autoinmunidad puede dirigirse a los componentes de la mielina o axones. La variante AMSAN de Guillain-Barré se asocia con una reacción

inmunitaria contra epítopes axonales y se describió inicialmente en un paciente con lupus eritematoso sistémico activo con anticuerpos anticardiolipina positivos que mostró mejoría después de la administración de esteroides y ciclofosfamida.<sup>8</sup> En relación con el tratamiento, según los pocos casos comunicados en la bibliografía, consiste en dosis de esteroide, ciclofosfamida, plasmaféresis y dosis de inmunoglobulinas, sin haber un tratamiento específico; nuestro paciente es de los pocos casos que han respondido al tratamiento con ciclofosfamida más esteroide; los demás pacientes reportados han tenido desenlaces fatales en relación con procesos infecciosos. Nuestro paciente tuvo remisión de la enfermedad con secuelas neurológicas motoras mínimas que permiten tener independencia; sin embargo, este grupo de pacientes requiere vigilancia por el riesgo de padecer recaídas y polirradiculoneuropatía crónica.

### CONCLUSIÓN

Nuestro paciente es de los pocos casos clínicos comunicados en la bibliografía que respondió



de manera satisfactoria al tratamiento con ciclofosfamida más esteroide con remisión de la polirradiculoneuropatía aguda sin padecer, hasta el momento, ninguna recaída, contrario a lo reportado en la bibliografía. Una de las principales conclusiones es que en todo paciente con enfermedad de Guillain-Barré deberá buscarse de manera intencionada lupus eritematoso sistémico como manifestación inicial, lo que conlleva a un reto diagnóstico para los médicos internistas.

## REFERENCIAS

1. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 1992;19:47-49.
2. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42:1649-1657.
3. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644-654.
4. Lewis M, Gibson T. Systemic lupus erythematosus with recurrent Guillain-Barré-like syndrome treated with intravenous immunoglobulins. *Lupus* 2003;12:857-859.
5. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:175-184.
6. Korn-Lubetzki I, Abramsky O. Acute and chronic demyelinating inflammatory polyradiculoneuropathy. Association with autoimmune diseases and lymphocyte response to human neuritogenic protein. *Arch Neurol* 1986;43:604-608.
7. Ubogu EE, Zaidat OO and Suarez JI. Acute motor-sensory axonal neuropathy associated with active systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Clin Rheumatol* 2001;7:326-331.
8. Van Laarhoven HWM, Rooyer Fergus A, Van Engelen BGM, Van Dalen R, Berden JHM. Guillain-Barré syndrome as presenting feature in a patient with lupus nephritis, with complete resolution after cyclophosphamide treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:840-842.

### 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](http://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.



## Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C

### Resumen

Comunicamos el caso de un paciente de 86 años de edad, con fiebre y afectación neurológica, secundaria a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, luego de tratamiento con dexametasona por recaída de púrpura trombocitopénica idiopática, diagnosticada hace más de 30 años y tratada durante 10 años con danazol, con diabetes mellitus esteroidea. La listeriosis es una enfermedad poco frecuente, con incidencia de 0.8/100,000 habitantes y mortalidad de 20% con tratamiento; se reporta en pacientes con cierto estado de inmunosupresión, como el que tenía nuestro paciente (edad, corticoesteroides, diabetes mellitus). En nuestro caso, además, en las pruebas de imagen realizadas por hipertransaminasemia se encontró una lesión hepática compatible con hepatocarcinoma; la administración crónica de danazol fue la única causa identificable en el estudio realizado. Durante su ingreso hospitalario el paciente resultó con complicaciones hemorrágicas secundarias a trombocitopenia severa, de manera concomitante con proceso trombótico por hallazgo de tromboembolismo pulmonar incidental, lo que obligó a tratarlo de manera multidisciplinaria.

**PALABRAS CLAVE:** listeriosis, púrpura trombocitopénica idiopática, hepatocarcinoma, tromboembolismo pulmonar.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):688-693.

## Fever, thrombocytopenia, hepatic tumor and pulmonary embolism: a complex case handled by internists.

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C

### Abstract

This paper reports the case of an 86-year-old male, who presented fever and neurological impairment secondary to *Listeria monocytogenes* bacteremia after cycle of dexamethasone for deterioration of idiopathic thrombocytopenic purpura, diagnosed over 30 years, which has been treated over 10 years with danazol. Listeriosis is a rare disease with an incidence of 0.8/100,000 habitants and 20% mortality with treatment, observed in patients with certain state of immunosuppression as those in our patient (age, corticosteroids, diabetes mellitus). Also, in imaging tests performed by elevation of liver enzymes, we found a lesion compatible with hepatocellular carcinoma. Chronic intake of

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

**Recibido:** febrero 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Jorge Carriel Mancilla  
jorge.carriel@salud.madrid.org

### Este artículo debe citarse como

Carriel-Mancilla J, Lozano-Parras MA, Calvo-Manuel E, Suárez-Acosta C. Fiebre, trombocitopenia, tumor hepático y tromboembolismo pulmonar: un caso complejo tratado por internistas. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):688-693.



danazol was the only recognizable cause for the liver tumor. During admission patient developed hemorrhagic complications secondary to severe thrombocytopenia and concomitantly a thrombotic process with incidental finding of pulmonary thromboembolism forcing multidisciplinary management.

**KEYWORDS:** listeriosis; idiopathic thrombocytopenic purpura; hepatocellular carcinoma; pulmonary embolism

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

**Correspondence**

Dr. Jorge Carriel Mancilla  
jorge.carriel@salud.madrid.org

## ANTECEDENTES

Medicina Interna es la especialidad que por excelencia se encarga del manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con múltiples enfermedades asociadas. Estos pacientes confieren a la Medicina Interna su peculiaridad de medicina de retos diagnósticos y la singularidad de ser la parte de la Medicina en la que de manera más intensa convergen los principios de arte y ciencia. En España, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Sanidad de 2006, las personas de 65 a 74 años tienen una media de 2.8 enfermedades crónicas, alcanzando un promedio de 3.23 en los sujetos mayores de 75 años.<sup>1</sup> En la atención primaria, incluso 40% de los pacientes pluripatológicos padecen tres o más enfermedades crónicas, 94% está polimedicado, 34% tiene índice de Barthel menor de 60 y 37% reporta deterioro cognitivo.<sup>2</sup> Se estima que el paciente crónico complejo representa 5% de la población y consume 65% de la totalidad de recursos sanitarios;<sup>3</sup> de ahí la importancia no sólo desde la perspectiva clínica y ética, sino también económica, del tratamiento adecuado de estos pacientes.

Comunicamos el caso de un paciente que acudió a nuestro centro hospitalario por un cuadro febril secundario a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, con complicaciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia severa por

púrpura trombocitopénica idiopática previa, con diagnóstico de probable hepatocarcinoma relacionado con administración crónica previa de danazol y tromboembolismo pulmonar incidental.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 86 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo enfisema con bronquiectasias bibasales y patrón de fibrosis pulmonar inicial de diagnóstico reciente mediante tomografía de tórax, púrpura trombocitopénica idiopática en seguimiento en una clínica privada, que precisó tratamiento con danazol desde el año 2000 hasta 2012 por fracaso del tratamiento esteroideo previo, con cifras habituales aproximadas a 20,000 plaquetas/ $\mu$ L y gammapatía monoclonal IgG-kappa.

Nuestro paciente acudió al servicio de Urgencias por cuadro clínico de cinco días de evolución, caracterizado por fiebre, escalofríos y alteración del grado de conciencia asociado con inestabilidad de la marcha. Siete días previos a su ingreso inició tratamiento con dexametasona oral (10 mg/6 horas) debido a control analítico con cifras de plaquetas de 8,000/ $\mu$ L. A su ingreso estaba febril, taqui-

cárdico, hipotenso, con crepitantes bibasales pulmonares a la auscultación. Se diagnosticó leucocitosis (19,600 células/ $\mu$ L) con 95% de neutrófilos, anemia normocítica (hemoglobina 11.8 g/dL, VCM 98 fl) y trombocitopenia de 56,000/ $\mu$ L, elevación de la proteína C reactiva de 15.5 mg/L, glucemia de 310 mg/dL, urea 92 mg/dL y creatinina 1.94 mg/dL; coagulación e ionograma normales. El urianálisis se reportó sin sedimento patológico y la radiografía de tórax sin infiltrados agudos ni pinzamiento de los senos costofrénicos. Se realizaron hemocultivos, que resultaron positivos para *Listeria monocytogenes*, por lo que se prescribió ampicilina y gentamicina, con mejoría clínica y analítica de los parámetros de infección desde las 24 horas de inicio de tratamiento. Durante las primeras 24 horas de su ingreso, la cifra de plaquetas descendió inicialmente hasta 15,000/ $\mu$ L y posteriormente a 6,000/ $\mu$ L, sin signos de sangrado activo, pero contraindicó la realización de punción lumbar para descartar afectación neurológica de la bacteriemia. Se realizó resonancia magnética de cerebro, en la que no se apreciaron lesiones secundarias a listeriosis; se decidió entonces mantener el tratamiento antibiótico por cuatro semanas debido a la sospecha clínica de afectación neurológica durante su ingreso hospitalario.

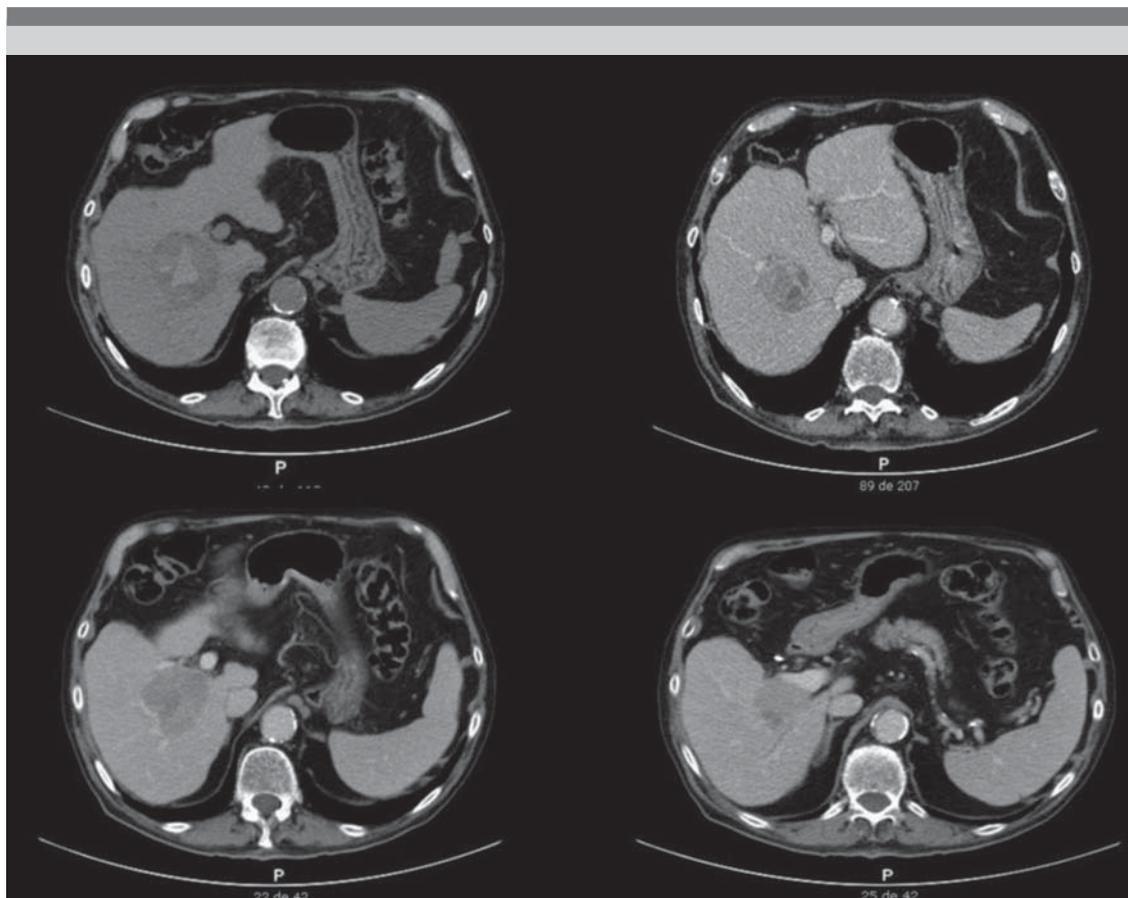
Ante el riesgo de que un nuevo ciclo de esteroides pudiera empeorar el cuadro séptico, se prescribió inmunoglobulina (IgIV) a dosis de 400 mg/kg/día, por cinco días, en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática, con recuperación transitoria de las cifras de plaquetas hasta un máximo de 110,000/ $\mu$ L al tercer día de tratamiento.

Además, se reportó hipertransaminasemia sin colestasis al segundo día de ingreso (ALT 152 U/L, AST 69 U/L, GGT 103 U/L, fosfatasa alcalina 85 U/L y bilirrubina total de 0.5 mg/dL), por lo que se realizó serología de virus de hepatitis C,

citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes virus 1 y 2, virus de la inmunodeficiencia humana, antígeno de superficie de virus B, anticuerpos antiviral B y anticuerpo anticore total, resultando positivos únicamente los antiviral B, anticuerpo anticore, IgG, virus de Epstein-Barr e IgG citomegalovirus, todos indicativos de infección por virus de hepatitis B, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, respectivamente.

Se realizó también rastreo ecográfico abdominal, en el que se observó lesión focal hepática derecha, posterior a la vena porta, heterogénea de 51 mm, que desplazó y comprimió la vena porta y la vena suprahepática. Ante estos hallazgos se solicitó tomografía contrastada de abdomen, que reportó lesión intrahepática en el segmento V/VIII, de 5.6x4.5x4.7 cm (CC x AP x T), medial a la vena suprahepática derecha (parecía introducirse en ella, como trombo tumoral) y posterior a la rama derecha de la vena porta. La lesión realzaba en fase arterial y tenía lavado temprano en fase venosa, que son hallazgos radiológicos compatibles con diagnóstico de hepatocarcinoma (Figura 1). Se solicitó alfafetoproteína con resultado de 1.4 ng/mL (en el límite normal) y fibroscan con valores F1 y F2, que descartaron cirrosis. Ante la existencia de un tumor hepático con pruebas radiológicas altamente sugerentes de malignidad, pero con alfafetoproteína normal y ausencia de cirrosis, se decidió realizar biopsia para confirmar el diagnóstico anatomopatológico. Se prescribió un nuevo ciclo de Ig intravenosa para preparar la biopsia de la lesión hepática, pero el día en que se realizaría, mediante una nueva tomografía computada de abdomen, se reportó probable sangrado intralesional que contraindicó la punción; además, se encontró difícil el acceso a la lesión, con riesgo elevado de perforación de los grandes vasos hepáticos.

En los cortes de tórax incluidos en la tomografía computada se visualizó un defecto de repleción



**Figura 1.** Tomografía computada contrastada de abdomen, en la que se observa lesión intrahepática en segmento V/VIII, de 5.6 x 4.5 x 4.7 cm, medial a la vena suprahepática derecha (parece introducirse en ella, como trombo tumoral) y posterior a la rama derecha de la vena porta. La lesión realza en fase arterial y tiene un lavado temprano en fases posteriores, que son hallazgos típicos de hepatocarcinoma. En los cortes se aprecian signos sugerentes de hepatopatía crónica incipiente.

en la arteria lobar y segmentaria anterior del lóbulo inferior del pulmón derecho, relacionado con tromboembolismo pulmonar incidental, por lo que se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis plenas en los primeros días, aprovechando el incremento de las concentraciones de plaquetas producido por la Ig intravenosa. Después se suspendió de manera definitiva la heparina de bajo peso molecular por nueva trombocitopenia de 36,000/ $\mu$ L; ante la contraindicación en la administración de heparina

de bajo peso molecular y otros anticoagulantes orales por el riesgo elevado de sangrado, se decidió la colocación de filtro definitivo en la vena cava inferior; procedimiento que transcurrió sin incidencias luego de la infusión previa de mezcla de plaquetas.

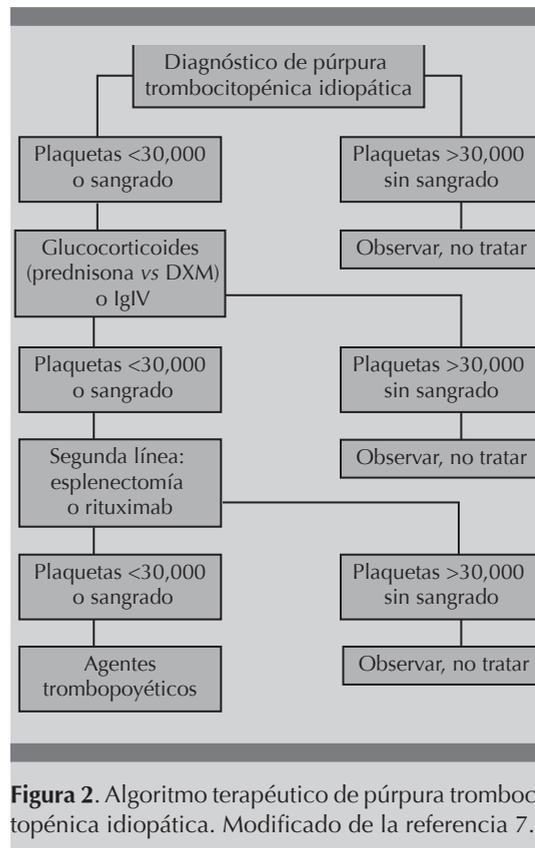
Posterior a la estabilización clínica y del control radiológico ambulatorio (realizado en otro centro por decisión del paciente) y una vez que desaparecieron los signos de complica-

ción hemorrágica intralesional, confirmado el diagnóstico radiológico de hepatocarcinoma irresecable de acuerdo con los esquemas de clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer, se realizó embolización paliativa cuatro meses después; en la actualidad el paciente se encuentra en seguimiento clínico.

**DISCUSIÓN**

La infección por *Listeria monocytogenes* tiene incidencia de 0.8 por cada 100,000 habitantes en España, siendo mayor en pacientes de más de 65 años de edad (1.3 por cada 100,000 habitantes).<sup>4</sup> En las distintos estudios se señalan como principales factores predisponentes de infección por *Listeria*: edad mayor a 65 años, diabetes mellitus e inmunosupresión por corticoesteroides, como en el caso específico de nuestro paciente.<sup>5</sup> Otros factores predisponentes relevantes son: embarazo, neoplasia hematológica o de órgano sólido, trasplante de progenitores hemapoyéticos o de órgano sólido y otras causas de inmunodepresión.<sup>6</sup> El tratamiento de elección de las infecciones por *Listeria monocytogenes* es la ampicilina, usualmente combinada con gentamicina en casos graves o con afectación neurológica. La mortalidad por *Listeria monocytogenes* asociada con afectación del sistema nervioso central es cercana al 100% sin tratamiento y de 6 a 30% con tratamiento adecuado.<sup>4,6</sup>

En cuanto a la trombocitopenia de nuestro paciente, se decidió iniciar con Ig intravenosa, por ser el tratamiento de primera línea de la púrpura trombocitopénica idiopática, con respuesta inicial en 1 a 3 días, con lo que se obtuvo un pico de respuesta entre el segundo y séptimo día.<sup>7</sup> El objetivo del tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática es reducir el riesgo de sangrado, sin esperar normalizar el conteo de plaquetas.<sup>7</sup> Debe iniciarse tratamiento cuando existen cifras menores a 30,000 plaquetas/ $\mu$ L y si no hay evidencia de sangrado activo (Figura 2).<sup>7</sup>



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico de púrpura trombocitopénica idiopática. Modificado de la referencia 7.

Nuestro paciente tenía, además, tromboembolismo pulmonar, hallado de manera incidental, sin datos de repercusión cardiaca ni hemodinámica, clasificado de acuerdo con el índice de severidad de tromboembolismo pulmonar (PESI score) como de alto riesgo, clase V (mortalidad de 10 a 24.5% a los 30 días).<sup>8</sup> De los pacientes con tromboembolismo pulmonar idiopático, 10% es diagnosticado de cáncer en 5 a 10 años, por lo que es el principal factor de riesgo de recurrencia (tasa de recurrencia de 20% durante los primeros 12 meses).<sup>8</sup> Este tipo de pacientes son aptos para recibir tratamiento anticoagulante indefinido con dosis plenas de heparina de bajo peso molecular, de acuerdo con la evidencia demostrada por varios estudios, como CLOT y LITE.<sup>9</sup> En nuestro paciente, al tener trombocitopenia con riesgo elevado de sangrado, no sirvió de ayuda este



tratamiento, por lo que se decidió colocarle un filtro de la vena cava inferior, debido al riesgo recurrente de tromboembolismo pulmonar.<sup>8</sup>

Respecto a la lesión hepática, debido a los hallazgos descritos y en el contexto de un paciente no bebedor, sin enfermedad activa por virus de hepatitis B y C, sin cirrosis y sin enfermedad hepática heredo-familiar, se estableció como único factor etiológico posible de hepatocarcinoma el antecedente de tratamiento con danazol durante más de 10 años, del que existen seis casos reportados en la bibliografía desde 1985 hasta 2014.<sup>10</sup> Se sabe que danazol es un fármaco hepatotóxico que actúa como inhibidor de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, con efecto androgénico débil. El riesgo de adenoma hepático por tratamiento con danazol por más de 10 años es de 26% y se estima que de 4 a 16% de los adenomas pueden resultar en hepatocarcinoma;<sup>10</sup> sin embargo, por el riesgo elevado de sangrado y por la interposición de vasos importantes no pudo realizarse la biopsia de la lesión.

Nuestro paciente, con alfafetoproteína normal y fibroscan con valores F1 y F2, no se ajustó a los algoritmos diagnósticos clásicos de hepatocarcinoma.<sup>11</sup> La posibilidad de tumor maligno se confirmó mediante las pruebas de imagen seriadas, que resultaron altamente sugerentes por su captación y patrón vascular típico;<sup>11</sup> se ha descrito hasta 10% de carcinomas hepatocelulares que asientan sobre hígados no cirróticos.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS

1. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaache del Campo R y col. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. *Rev Clin Esp* 2014;214:328-335.
2. Unidad de pacientes pluripatológicos: estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación 2009. Ministerio de Sanidad y Política social. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR\\_UPP.pdf](http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf) [consultado el 22/02/15].
3. Montes-Santiago J, Casariego-Vales E, De Toro-Santos M, Mosquera E. La asistencia a pacientes crónicos y pluripatológicos. Magnitud e iniciativas para su manejo: la Declaración de Sevilla. Situación y propuestas en Galicia. *Galicia Clin* 2012;73:7-14.
4. Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int* 2014;2014:358051. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358051> [consultado el 10/4/2015].
5. Sedano R, Guiñez D, Porte L, Braun S, et al. Infecciones por *Listeria monocytogenes*, una experiencia de dos décadas. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:417-425. Disponible en: <http://www.captura.uchile.cl/handle/2250/133256> [consultado el 10/01/2015].
6. Suárez M, Bautista R, Almela M, Soriano A, Marco F, Bosch J, et al. Bacteriemia por *Listeria monocytogenes*: análisis de 110 casos. *Med Clin (Barc)* 2007;129:218-221.
7. George JN. Treatment and prognosis of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Waltham (MA): UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [consultado el 08/10/2014].
8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:64. Disponible en: <http://www.revescardiol.org/es/guia-practica-clinica-esc-2014/articulo/90372042> [consultado el 01/05/2015].
9. Marchena-Yglesias PJ. Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa. VI fórum multidisciplinar de la ETEV. Disponible en: <http://fesemidocs.org/fesemi/documentos/public/ponencias/vi-forum-etv/Dr.%20Xavier%20Marchena%20Yglesias.pdf> [consultado el 18/02/2015].
10. Berkel A, Bouman D, Schaafsma M, Verhoef C, Klaase J. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema. *Neth J Med* 2014;72:380-382.
11. Gómez S, Gómez C, Segura JM. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)* 2007;128:741-748.
12. Galindo J, Lombardi J, Larenas A, Carrasco C, et al. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Rev Chilena Cir* 2012;64:472-475. Disponible en [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262012000500011](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262012000500011) [consultado el 2/4/15].



## Manuel Ramiro H

**Soledad Fox Maura**

***Ida y vuelta. La vida de Jorge Semprún***

Debate. Madrid 2016

La obra empieza por un epígrafe del propio Jorge Semprún: *Los secretos no cambian nada. Cambian, si haces una biografía de verdad, pero mejor hacerla cuando el biografiado haya muerto*. Ésta es una biografía realizada después del fallecimiento de Semprún en 2011. Es una biografía muy analítica, profunda, crítica; hecha por una profesional de la Historia. Muchos estudios biográficos sobre Semprún se han hecho;<sup>1,2</sup> algunos de ellos a través de entrevistas o cuando menos cuando él vivía y, por tanto, la fuerza, el encanto, la seducción del biografiado imponían un tono especial. Semprún fue un personaje muy destacado de Europa a lo largo del siglo XX y los inicios del siglo XXI. Jorge Semprún nace en Madrid en 1923 en una familia de clase media, su abuelo materno había sido Ministro con Alfonso XIII, político destacado; su padre venía ocupando por esa influencia algunos cargos en los gobiernos de la Segunda República. En 1936 al iniciarse el Golpe de Estado de lo que después terminaría en el Franquismo y con ello la Guerra Civil, viaja a Francia; su padre ocupó diversas posiciones como representante del gobierno republicano en varias ciudades europeas, pero la familia no estaba plenamente integrada, lo que junto con las dificultades del exilio, hizo que Jorge Semprún pronto empezara solo su camino; cursó sus estudios en París, aprendió a la perfección el francés y terminó de aprender el alemán, que había empezado a estudiar en casa, e hizo estudios en Filosofía no culminados porque el inicio de la Guerra Mundial lo condujo a unirse al Partido Comunista y a la Resistencia, en la que militó con intensidad. Fue apresado y conducido al campo de concentración de

Buchenwald, donde sobrevivió durante un poco más de dos años; liberado se encuentra con la dificultad de que al no ser francés, no recibe muchos beneficios; pero pronto se instala como traductor en la recién establecida Organización de las Naciones Unidas y sobrevive. Pronto, a través del Partido Comunista es seleccionado y captado como ejecutor de los planes que se tienen para desestabilizar el régimen franquista, trabajo que hace de manera muy eficiente, a pesar de que las fuerzas del Estado sabían, nunca pudieron capturarlo; caminó este largo periodo como Federico Sánchez, termina por distanciarse de los partidos comunistas soviético y español, dice él que por la tiranía de Carrillo y la Pasionaria y los jefes soviéticos; se distancia hasta separarse y cuando sus compañeros que le siguen pasan al declive, él inicia su larga carrera de escritor, conferencista, filósofo, guionista cinematográfico y muchas cosas más con un éxito asombroso. En esta cumbre de desarrollo profesional es invitado por el primer gobierno socialista de España y ocupa el Ministerio de Cultura durante un tiempo; lo hace también exitosamente, una de sus acciones destacadas fue culminar los trámites para fundar el Museo Thyssen Borthemisz, pero tiene dificultades con el segundo de Felipe González, con Jaime Guerra y hace que Felipe González opte por este último y lo destituya. Al final de su aventura comunista escribe un libro que tiene muchísimo éxito (gana el Premio Planeta), que es autobiográfico, en el que intenta explicar algunas de sus actitudes y exhibe a sus antes camaradas;<sup>3</sup> al final de su actuar como funcionario escribe otro libro que tiene un gran valor documental.<sup>4</sup> El rey Juan Carlos ha comentado que Semprún ha sido el único ministro que después de ser cesado ha solicitado audiencia para despedirse y agradecer la confianza; particularidades de Semprún



o que todos los españoles, hasta Semprún, son monárquicos. Los libros anteriores son dos de los tres escritos por Semprún en español. Su obra más destacada es quizá la realizada alrededor de su estancia en los campos de concentración. *El largo viaje*, *El desvanecimiento* (éste con poco éxito), *Adiós luz de veranos...*, *Aquel domingo*, *Viviré con su nombre morirá con el mío*<sup>5-9</sup> son de las más destacadas. Criticado por haber escrito desde la ficción y haberlo hecho de manera tardía; esto último lo explica en la *Escritura o la vida*,<sup>10</sup> en donde en una obra muy compleja escribe el por qué no pudo escribir nada más salir del campo; la muerte de Primo Levi (que se suicidó) lo utilizó como afirmación de que era muy difícil escribir sobre la experiencia tan grande, tan trascendental, tan difícil que fue vivir y sobrevivir en el campo de concentración nazi. Yo no estoy seguro de que haya escrito sólo desde la ficción; su obra está llena de rasgos autobiográficos, aunque es muy difícil distinguirlos de la ficción. Sólo como muestra de su diverso accionar vale la pena comentar que incursionó en la cinematografía, logrando grandes logros como guionista; su cercanía con Yves Montand y Costa Gavras culminó en una gran amistad y películas como *Z*, *La confesión* y *La guerra ha terminado*, entre otras, que recibieron grandes éxitos y premios. Fue un personaje muy atractivo de la cultura francesa por muchos años. Dos de sus obras póstumas describen con mucho su estilo de vida<sup>11,12</sup> y dos escritas antes de morir describen su filosofía sobre Europa.<sup>13,14</sup>

La biografía que hace Soledad Fox nos desvela muchas cosas, muy interesantes: la muerte temprana de su madre lo marca, su distanciamiento con sus hermanos, su falta de relación con su único hijo biológico, son algunos aspectos

que señalan su trayectoria y explican algunas conductas, sin ensombrecer al gran hombre que fue. Nunca fue miembro de las Academias Española ni Francesa, por ser español y escribir en francés, pero sí lo fue de la Alemana. No recibió premios españoles por haber sido comunista y por haber escrito gran parte de su obra en francés. Si se conoce parte de la obra de Semprún, la biografía hecha por Fox nos permitirá adentrarnos en ella, conocerla y explicárnosla; si no conocemos a Semprún, nos conducirá a hacerlo.

## REFERENCIAS

1. Felipe Nieto. La aventura comunista de Jorge Semprún. Exilio, clandestinidad y ruptura. Barcelona: Tusquets, 2014.
2. Franziska Augstein. Lealtad y traición. Jorge Semprún y su siglo. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2010.
3. Jorge Semprún. Autobiografía de Federico Sánchez. 1ª edición. Barcelona: Editorial Planeta, 1977.
4. Jorge Semprún. Federico Sánchez se despide de ustedes. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 1993.
5. Jorge Semprún. El largo viaje. 1ª edición. Barcelona: Seix Barral, 1965.
6. Jorge Semprún. El desvanecimiento. 1ª edición. Barcelona: Planeta, 1979.
7. Jorge Semprún. Adiós luz de veranos. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 1998.
8. Jorge Semprún. Aquel domingo. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 1999.
9. Jorge Semprún. Viviré con su nombre, morirá con el mío. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2001.
10. Jorge Semprún. La escritura o la vida. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 1995.
11. Jorge Semprún. Ejercicios de supervivencia. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2016.
12. Jorge Semprún. Vivir es resistir. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2014.
13. Jorge Semprún. Pensar en Europa. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2006.
14. Jorge Semprún. Dominique de Villepin. El hombre europeo. 1ª edición. Barcelona: SLU Espasa, 2006.

## Manuel Ramiro H

**Leonardo Padura, Laurent Cantet**  
**Regreso a Ítaca**

Tusquets. Barcelona 2016

Se trata de un libro que contiene el guión de la película del mismo nombre, basado en la obra del mismo autor: *La novela de vida*;<sup>1</sup> aunque a mí me parece que se trata de una obra renacida. La película considero que es magnífica (se puede ver libremente en internet, cuando menos en México); sin embargo, la lectura del guión es espectacular. La obra se desarrolla en una azotea de La Habana en la que se reúnen cinco amigos: una oftalmóloga a la que no le alcanza su salario para vivir y que vive sola porque su marido y sus hijos han salido de la isla, un ingeniero que ante la falta de empleo se dedica a la rehabilitación de baterías para automóvil, al que la esposa ha abandonado, un pintor en el que se tenían grandes expectativas y sobrevive de ofrecer cuadros a turistas, otro, un personaje interesante, el único que parece tener solvencia económica y que parece hacer fraudes gubernamentales y el quinto, cuya llegada es el motivo de la reunión: un escritor que había huido de Cuba 15 años antes, dejando familia y trabajo, y ha vivido en España desarrollando los más humildes y extraños trabajos. La obra se recrea con la miseria de los personajes y las causas que los han llevado a ello; gran parte se desarrolla en un reclamo al recién llegado por haberse ido de su patria, dejando familia, profesión y amigos a la deriva; al final hay un emotivo reencuentro al saberse los motivos. La obra, película y guión son una gran muestra de la capacidad literaria de

Padura. Desde hace mucho tiempo me queda la duda de por qué el régimen cubano le permite seguir viviendo en Cuba y escribiendo como lo hace. Tiene grandes obras, pero seguramente la serie del detective Conde es la que más éxito ha tenido y todas reflejan la crisis, la opresión, la falta de libertad que se han generado en pos de la Revolución Cubana; puede ser que piensen que a Padura nadie lo leerá en Cuba y no importa. Repito que el ingenio, la capacidad literaria, la originalidad de Padura no me deja ninguna duda: es un escritor extraordinario. Comento acerca de la última recomendación de su obra *Los herejes* hice en este espacio;<sup>2</sup> la invitación a leerlo la hice de manera muy amplia porque me parece una obra extraordinaria; sin embargo, poco después simultáneamente apareció en Letras Libres una crónica apabullante, devastadora, de un crítico literario.<sup>3</sup> No voy a decir que no me inquietó, pero aquí sólo hago recomendaciones de lectura, no crítica literaria. Poco después le dieron a Padura el Premio príncipe (ahora princesa) de Asturias y me tranquilicé.

Hay que ver y leer *Regreso a Ítaca*; es enriquecedora.

### REFERENCIAS

1. Leonardo Padura. *La novela de mi vida*. 1ª edición. Barcelona: Tusquets, 2002.
2. Manuel Ramiro. Rincón del internista. Leonardo Padura. *Los herejes*. *Med Int Mex* 2014;30:114-117.
3. Enrique Macari. Historia, literatura, banalidad. Leonardo Padura, *Los herejes*. México: Letras Libres, 2014;181.



## **J Cruz A**

**Heriberto Frías**

***Tomochic. Escuchar con los ojos***

Siglo XXI. México 2014

A propósito de un aniversario más del inicio de la Revolución Mexicana, esta novela recoge las vivencias del propio autor, cuando formaba parte de las filas del ejército porfirista como subteniente, y lo enviaron a sofocar una de las primeras insurrecciones prerrevolucionarias al poblado de Tomochic, en Chihuahua; la experiencia vivida, la injusticia, cerrazón y crueldad con que se realizaron estos eventos lo llevaron a pasar a las filas de la oposición al régimen porfirista, publicando esta obra periodística en entregas en el diario El Demócrata, y posteriormente como novela; su publicación se consideró subversiva por el gobierno de Porfirio Díaz y después de estos sucesos lo encarcelaron junto con el editor Joaquín Clausell. Frías se dedicó al periodismo, apoyó la causa maderista e incluso tuvo cargos gubernamentales ya en

el gobierno de Francisco I Madero. Se trata de una obra periodística impregnada del realismo y naturalismo de la época, que con el malestar generalizado de la población tuvo buena aceptación, a pesar del veto oficial. Se trata de una obra fundamental que debemos leer o releer para entender esos gérmenes de descontento popular que finalmente llevaron a derrocar al régimen porfirista. Escrita de manera agradable con prosa ágil, atrapa desde las primeras páginas, mostrándonos un México no muy lejano; teniendo como marco una historia de amor, nos lleva por la historia de una población que defiende su cultura, su religión, su manera de vivir y su tierra, que estaban en vías de ser entregadas a extranjeros por parte del gobierno y que estuvieron dispuestos a defender incluso con su vida, a pesar de ser juzgados como fanáticos religiosos. Obra que se hace necesaria para conmemorar el inicio de la Revolución Mexicana y no olvidar la empresa que se libró para comprender el México actual.

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado 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](http://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 tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes.



Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 [www.nietoeditores.com.mx](http://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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

EL HUBIERA NO EXISTE.  
NO TE MUERAS DE IGNORANCIA, INFÓRMATE EN [1MINUTO.ORG](http://1MINUTO.ORG)

1MINUTO VS EL  
CÁNCER

## 1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA

BONGLIXAN®

Solución Inyectable

## 2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Insulina Glargina

## 3.- FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada mL contiene:

Insulina glargina 3.64 mg equivalente a .....100 UI

Vehículo c.b.p.....1 mL

## 4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Insulina Glargina está indicada para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 que requieren manejo terapéutico con insulina.

## 5.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de los componentes de la Fórmula. La insulina glargina no se utilizará para tratamiento de pacientes con cetoacidosis.

## 6.- PRECAUCIONES GENERALES

La terapia con Insulina requiere generalmente de habilidades apropiadas sobre el auto-manejo de la diabetes incluyendo monitoreo de la glucosa, técnicas de inyección apropiadas y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre tales procedimientos de automanejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos sobre el manejo de situaciones especiales como la omisión o inadecuada dosis de insulina, la administración inadvertida de una dosis alta de insulina, la ingestión inadecuada de alimentos o la omisión de comidas. El grado de participación del paciente en el manejo de su enfermedad es variable y determinado generalmente por el médico.

El tratamiento de insulina requiere vigilancia constante sobre la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir si se presenta o se sospecha de hiperglucemia o hipoglucemia y deben aprender a conocer los cuadros clínicos y cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia antes de considerar un ajuste de la dosis debe revisarse el apego de los pacientes al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica de inyección y cualquier otro factor que pudiera influir.

**Hipoglucemia:** El momento en el que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede en consecuencia modificarse cuando se cambie el régimen de tratamiento.

Al igual que con todas las insulinas debe tenerse especial precaución y es aconsejable intensificar el control de la glucosa en sangre, en pacientes en los que las secuelas de los episodios hipoglucémicos podrían ser de particular relevancia clínica como es el caso de los pacientes con antecedente de enfermedad vascular coronaria o enfermedad vascular cerebral (riesgo de complicaciones de hipoglucemia cardíacas o cerebrales), así como en pacientes con retinopatía proliferativa especialmente si no se les trató con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).

En un estudio clínico los síntomas de hipoglucemia o las respuestas hormonales de contrarregulación fueron similares después de la administración intravenosa de Insulina glargina e insulina humana tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo I. Sin embargo bajo ciertas condiciones (como con todas las insulinas) los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer como por ejemplo:

- Si el control de la glucemia ha mejorado notablemente.
- Si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente.
- En pacientes de edad avanzada.
- Cuando está presente una neuropatía autónoma.
- En pacientes con una larga historia de diabetes.
- En pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas.
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciertos medicamentos. (Véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa y posiblemente a la pérdida del conocimiento, antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recupera-

ción de la hipoglucemia. Cuando se advierten valores normales o reducidos de hemoglobina glucosilada debe considerarse la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes no reconocibles (especialmente nocturnos)

El apego del paciente al régimen de dosificación, administración correcta de la insulina, seguimiento de una dieta adecuada y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de esta manifestación.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia que requieren un control particularmente estricto y que pueden hacer necesario un ajuste de la dosis son: cambio del sitio de inyección, aumento de la sensibilidad a la insulina (por ejemplo por eliminación de factores de estrés), ejercicio físico exagerado, intenso o por tiempo prolongado, enfermedades concomitantes (por ejemplo vómito, diarrea), consumo inadecuado de alimentos, consumo de alcohol, ciertos trastornos endocrinos descompensados. Tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal, los requerimientos de insulina disminuyen, debido a que el metabolismo de la insulina se reduce. En los pacientes de edad avanzada el deterioro progresivo de la función renal puede propiciar una reducción constante de los requerimientos de insulina.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática severa, los requerimientos de insulina pueden disminuir debido a la disminución de la gluconeogénesis y reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia puede ser corregida generalmente con la ingestión inmediata de carbohidratos, de modo que la acción correctiva inicial debe ser tomada inmediatamente. Los pacientes deben traer consigo, todo el tiempo, un mínimo de 20 gramos de carbohidratos.

**Enfermedades concomitantes:** Toda enfermedad concomitante requiere una intensificación del monitoreo metabólico. En muchos casos están indicados los análisis de orina para la determinación de cuerpos cetónicos y con frecuencia es necesario un ajuste de la dosis de insulina, ya que suele aumentar el requerimiento de la misma.

En pacientes con diabetes tipo 1 debe ser mantenido el suplemento de carbohidratos aun cuando sean capaces de comer poco o ningún alimento o estén vomitando y nunca se debe omitir totalmente la insulina.

**Capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria:** Es importante considerar la situación de hipoglucemia o hiperglucemia durante el tratamiento, ya que en ambos casos se puede presentar deterioro pasajero de la visión. Esto puede representar un riesgo cuando se está operando una maquinaria o conduciendo un vehículo.

Se recomendará a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar cuadros de hipoglucemia mientras conducen.

Sobre todo en aquellos que no presentan manifestaciones prodrómicas importantes o en aquellos que presentan cuadros frecuentes de hipoglucemia. En estas circunstancias deberá valorarse la conveniencia de conducir o no vehículos.

## 7.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar el uso de Insulina glargina durante el embarazo. Se tiene evidencia de estudios realizados en animales utilizando dosis de 6 hasta 40 veces más la dosis utilizada para seres humanos y han demostrado que no hay efecto dañino directo sobre el embarazo. Durante el embarazo es necesario que las pacientes con diabetes diagnosticada previamente o en el caso de diabetes gestacional, mantengan un control adecuado de la glucemia durante todo el embarazo. Durante el primer trimestre del embarazo, las necesidades de insulina pueden disminuir e incrementarse durante el segundo y tercer trimestre. En el momento del parto, nuevamente las necesidades disminuyen.

Se deberá tener un control cuidadoso y adecuado de la glucemia en toda paciente embarazada con diabetes.

Las pacientes con diabetes que pretendan embarazarse o tengan conocimiento de que se encuentran embarazadas, deberán consultar a su médico.

Mujeres diabéticas en tratamiento con Insulina glargina, generalmente requieren ajuste del tratamiento de la dieta durante la lactancia.

## 8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

**Hipoglucemia:** Es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina,

puede presentarse cuando la dosis de insulina es demasiado elevada con relación al requerimiento de insulina. Como con todas las insulinas las crisis hipoglucémicas severas, especialmente cuando son recurrentes, pueden provocar daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o severos pueden poner en riesgo la vida. En muchos pacientes los signos y síntomas de hipoglucemia a nivel neuronal, son precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia más pronunciada es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

**Alteraciones visuales:** Las alteraciones en el control de la glucemia, pueden condicionar deterioro transitorio de la visión (secundario a alteraciones en la turgencia e índice de refracción de los cristalinos). El buen control glucémico, a largo plazo reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia con insulina que conlleva a una abrupta mejoría en el control glucémico puede ser asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. Las crisis hipoglucémicas severas pueden provocar amaurosis transitoria en pacientes con retinopatía proliferativa especialmente cuando no ha sido tratada con fotocoagulación.

**Lipodistrofia:** Esta es una reacción que puede presentarse con cualquier tratamiento a base de insulinas. Se presenta en el sitio de la inyección y condiciona retardo en la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos se observó lipohipertrofia en 1 a 2% de los pacientes tratados con regímenes que incluían Insulina glargina mientras que no fue común la lipodistrofia. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área determinada reduce o previene estas reacciones.

**Reacciones alérgicas y en el sitio de la inyección:** En los estudios clínicos con regímenes que incluían insulina glargina se observaron reacciones en el sitio de la inyección en 3 a 4% de los pacientes. Dichas reacciones incluyeron: enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón, e inflamación. La mayoría de las reacciones son leves y se presentan en el sitio de inyección, se resuelven sin tratamiento en unos cuantos días a semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden asociarse a: reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncospasma, hipotensión y choque y pueden poner en riesgo la vida.

**Otras reacciones:** La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos a la insulina. En estudios clínicos se observaron con la misma frecuencia los anticuerpos que presentan una reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina tanto en el grupo tratado con insulina NPH como en el tratado con insulina glargina. En raros casos la presencia de dichos anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de insulina a fin de corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

En raros casos la insulina puede causar retención de sodio y edema, sobre todo cuando no hay un buen control metabólico, esto mejora intensificando la terapia de insulina.

Reporte reacciones adversas a:

farmacovigilancia@landsteiner.com o

a farmacovigilancia@cofepris.com.mx

## 9.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la glucosa, puede ser afectado por el uso de algunas sustancias, por lo tanto se deberá ajustar la dosis de insulina y tener un control clínico y de laboratorio estrecho.

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante (e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia) son:

- > Antidiabéticos orales.
- > Inhibidores de la ECA.
- > Salicilatos.
- > Disopiramida.
- > Fibratos.
- > Fluoxetina.
- > Inhibidores de la MAO.
- > Pentoxifilina.
- > Propoxifeno.
- > Antibióticos sulfonamídicos.
- > Quinolonas.

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante son:

- > Corticosteroides.
- > Danazol.
- > Diazóxido.
- > Diuréticos

> Fármacos Simpaticomiméticos (como epinefrina, salbutamol y terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de fenotiacinas, somatotropina y hormonas tiroideas).

> Estrógenos y progestágenos (por ejemplo en anticonceptivos orales).

> Inhibidores de proteasas

> Medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia que en ocasiones puede ir seguida de hiperglucemia. Adicionalmente bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

## 10.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

**Toxicidad reproductiva:** Estudios con Insulina glargina no demostraron que tuviera efectos sobre la embriogénesis o que provocara efecto teratogénico. En un estudio de embriotoxicidad en ratas se presentó hipoglucemia sin toxicidad materna. En un estudio de embriotoxicidad en conejos se observó toxicidad embrio-fetal (muertes intrauterinas) y toxicidad materna (choque hipoglucémico) debido a hipoglucemia incluyendo anomalías simples dentro de los grupos de dosis media y alta. Efectos similares fueron obtenidos con una insulina de acción intermedia.

En un estudio combinado pre y post-natal y de fertilidad en ratas se observó toxicidad materna debido a hipoglucemia dependiente de la dosis. Algunas muertes y en consecuencia una reducción de la tasa de crianza ocurrió únicamente dentro del grupo de dosis alta. Efectos similares fueron obtenidos con una insulina de acción intermedia.

**Genotoxicidad:** Los estudios de genotoxicidad para detección de mutaciones génicas en célula bacteriana, de mamíferos (ensayo hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa y de Ames) y en ensayos para detección de aberraciones cromosómicas (citogénéticos in vitro en células-V79 e in vivo en el hámster chino), no demostraron que la insulina glargina fuera mutagénica

**Carcinogenicidad:** Se obtuvieron resultados negativos en estudios de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones, lo cual indica que no hay riesgo para seres humanos.

## 11.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis debe ser individualizada, según los requerimientos del paciente -se sugiere iniciar de 0.1 a 0.2 UI/Kg peso/día o según criterio del médico. BONGLIXAN® se debe administrar por vía subcutánea una vez cada 24 horas, a cualquier hora del día, a la misma hora todos los días.

El control de las concentraciones de glucemia (concentración deseada), las dosis y tiempo de administración serán determinadas y ajustadas de manera individual. Se llevaran a cabo ajustes de la dosis, en caso de cambio en el peso corporal, modificación del estilo de vida o cuando se presenten circunstancias que condicionen hipoglucemia o hiperglucemia. Cualquier ajuste se realizará con precaución y siempre bajo supervisión médica.

En los regímenes de administración en bolo basal comúnmente 40 a 60% de la dosis diaria es administrada como insulina glargina para cubrir las necesidades basales de insulina.

En terapia combinada con antidiabéticos orales, en pacientes con diabetes tipo 2, se iniciará con una dosis de 10UI/día de insulina glargina, (0.364mg/día) la estrategia terapéutica subsiguiente se ajusta de manera individual.

Todo paciente diabético deberá vigilar la glucosa sanguínea durante su tratamiento, mediante glucometría diaria.

**Uso pediátrico:** La Insulina Glargina se puede utilizar en niños a partir de los 6 años de edad, no se tiene experiencia en niños menores de 6 años.

**Uso geriátrico:** En este grupo de edad, se recomienda evaluar la dosis inicial, ajuste y dosis de mantenimiento con cuidado, para evitar las reacciones hipoglucémicas. Con frecuencia, en este grupo de edad no es posible reconocer fácilmente un cuadro de hipoglucemia, por lo que se reitera la necesidad de Vigilancia.

### Transición de otras insulinas a BONGLIXAN®:

En caso de que se requiera un cambio de régimen de tratamiento, los pacientes que se encuentran con insulina intermedia, u otra insulina de acción prolongada, será necesario hacer un ajuste de la cantidad y del tiempo de administración de insulinas de acción corta o de análogos de la insulina de acción rápida, de igual manera si se está tomando un fármaco antidiabético por vía oral.

Se tiene la experiencia de cambio de insulina ultralenta o NPH a insulina Glargina, en este caso, se ha respetado la cantidad de Unidades Internacionales (UI) de insulina

ultralenta o NPH, una vez al día; aplicando la misma cantidad de UI de insulina Glargina/día. En estudios clínicos comúnmente, la dosis en U.I. se redujo aproximadamente 20% (comparada con las U.I. diarias totales de insulina NPH) y el ajuste se basó en la respuesta del paciente cuando los pacientes fueron transferidos de insulina NPH dos veces al día a **BONGLIXAN®** una vez al día a la hora de acostarse.

Cuando un paciente ha estado en contacto con otras insulinas y se han generado anticuerpos (lo que condiciona necesidad de altas dosis de insulina; al hacer la transición a Insulina Glargina, pueden experimentar una mejor respuesta a la Insulina Glargina, lo que da como resultado un control metabólico adecuado, menor requerimiento de insulina, por lo tanto generalmente es necesario hacer un ajuste adicional de las dosis de **BONGLIXAN®** y de otras insulinas o fármacos antidiabéticos orales incluidos en el régimen.

**Administración:** la administración de **BONGLIXAN®** es subcutánea, se tendrá especial cuidado de administrar la **BONGLIXAN®** en el tejido celular subcutáneo, no es un medicamento destinado para la administración intravenosa.

La característica duración prolongada de la actividad de **BONGLIXAN®** depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede condicionar un cuadro de hipoglucemia grave.

La aplicación subcutánea se deberá llevar a cabo cambiando de un sitio de inyección a otro, de manera rotatoria: abdomen, muslo o deltoides.

La absorción de insulina glargina no es diferente entre las áreas de inyección subcutánea: abdominal muslo o deltoides. Como para todas las insulinas la tasa de absorción y por consiguiente el principio y duración de su acción pueden ser afectadas por el ejercicio y otras variables.

**BONGLIXAN®** es una solución clara no una suspensión; como tal no necesita ser resuspendida (no agitar el frasco) antes de su uso.

**Mezcla y dilución:** **BONGLIXAN®** no debe mezclarse con ninguna otra insulina o diluirse. Al mezclarse o diluirse puede cambiar su perfil de tiempo/acción y al mezclarse se puede precipitar la insulina por modificación del pH.

**Manejo del frasco ampula:** Inspeccionar el frasco ampula antes de usarlo. Éste debe usarse solamente si la solución es clara incolora sin partículas visibles y de consistencia como la del agua. Es conveniente que antes de la aplicación se mantenga el frasco ampula a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas.

#### Preparación para la aplicación:

- > Lavarse perfectamente las manos.
- > Revisar el frasco ampula a contraluz, debe ser incolora, no debe tener partículas visibles.
- > Utilizar una jeringa nueva: cada vez que se tenga que llevar a cabo la aplicación, no comparta jeringas, no utilice la misma jeringa para aplicar cualquier otro medicamento. No reutilizar las agujas.
- > Asegurarse de que la insulina no se contamine con alcohol u otros desinfectantes ni con otras sustancias.
- > Preparar la jeringa: desinfecte el tapón del frasco ampula, introduzca la aguja, extraiga la cantidad a aplicar, retire jeringa del frasco, revise si se presentan burbujas, elimine toda burbuja de aire que contenga la jeringa.
- > Proceder a la aplicación subcutánea (instructivo anexo).
- > Desechar de manera adecuada la jeringa.

Con el fin de evitar transmisión de enfermedades, cada jeringa desechable debe ser utilizada exclusivamente por un solo paciente y desecharse de manera adecuada posterior a su uso. Al igual que las jeringas y las agujas no se deben reutilizar.

#### Aplicación con cartuchos.

Los cartuchos tienen que utilizarse con una pluma para administración de insulina. Las instrucciones para el uso de la pluma deben seguirse cuidadosamente al cargar el cartucho, insertar la aguja y administrar la inyección de insulina.

- Lavarse perfectamente las manos.
- Mantener el cartucho a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas antes de colocarlo en la pluma.
- Inspeccionar el cartucho antes de usarlo.
- Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora y acuosa, y no tiene partículas visibles en su interior, no necesita ser agitado o mezclado antes de su uso.
- Antes de la inyección deben eliminarse las burbujas de aire que se formen.
- Asegurarse de que la insulina no se contamine con alcohol u otros desinfectantes, ni con otras sustancias.
- No se deben rellenar ni reutilizar los cartuchos vacíos.
- No añadir ninguna otra insulina al cartucho o mezclar con otra insulina o medicamento.
- No diluir la mezcla o dilución, ya que se puede modificar la acción de la insulina glargina.

Si se presenta problema con la pluma administradora de insulina o si la pluma de insulina está dañada o no funciona correctamente (debido a problemas mecánicos) debe desecharse y utilizar una pluma administradora nueva o bien puede extraerse del cartucho y pasarse a una jeringa para su inyección. Por tanto el paciente debe llevar también jeringas y agujas de manera preventiva.

No obstante, sólo deberán usarse jeringas diseñadas para una concentración de insulina de 100 Unidades por mililitro.

Una vez que se saque de refrigeración el frasco ampula puede mantenerse sin refrigerar y usarse hasta 28 días, alejados del calor y la luz directa, siempre que la temperatura no supere los 30°C. Una vez colocado el cartucho no debe regresarse a refrigeración.

Sólo debe utilizarse si la solución es clara e incolora, no se debe compartir el aplicador de insulina. No reutilizarlo y descartarlo una vez agotado.

## 12.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION INGESTA ACIDENTAL

**Síntomas:** Los síntomas de sobredosificación se manifiestan con un cuadro de hipoglucemia, exceso de insulina que tiene relación con la toma de alimento, gasto de energía o ambos puede provocar hipoglucemia severa prolongada que puede poner en riesgo la vida si no se controla adecuadamente.

**Manejo:** Los cuadros ligeros de hipoglucemia pueden ser tratados mediante carbohidratos orales. Podrá ser necesario ajuste de la dosis de medicamentos de la cantidad y calidad de las comidas o del ejercicio. Los cuadros más severos pueden culminar en estado de coma, presencia de crisis convulsivas y/o deterioro neurológico; puede ser necesario el tratamiento con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada, en medio hospitalario. Es necesario el monitoreo clínico, ya que un cuadro de hipoglucemia del que aparentemente se ha recuperado el paciente puede recurrir; por lo tanto puede ser necesario observar al paciente y proporcionar una ingestión sostenida de carbohidratos.

## 13.- PRESENTACIONES BONGLIXAN®

Caja con 1 frasco ampula de 10mL de 100 UL/mL e instructivo anexo.

Caja con 1 y 5 cartuchos con 3mL de 100 UL/mL e instructivo anexo.

## RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese en refrigeración entre 2 y 8°C. No se congele. El envase no deberá estar en contacto con las paredes del congelador o con paquetes congelados. No se administre si observa turbiedad o formación de cristales.

Frasco ampula de 10 ml y cartucho de 3 ml: Si no se podrán conservar sin refrigeración, hasta por 28 días, protegiéndoles de la luz y el calor directos, a temperatura no mayor de 25°C. En estas condiciones, si la insulina glargina no se utiliza en los 28 días subsecuentes deberá desecharse.

## 14.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte reacciones adversas

farmacovigilancia@cofepris.com.mx

farmacovigilancia@landsteiner.com

Este medicamento debe ser administrado en el embarazo y la lactancia, solamente si el probable beneficio deseado justifica el riesgo potencial para el feto o lactante. Un control cuidadoso de la glucosa es esencial en estas pacientes.

Las mujeres con diabetes que están lactando pueden requerir ajustes de las dosis de Insulina.

No se administre si la solución es totalmente transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos

## 15.- NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Fabricante del biofármaco: Gan & Lee Pharmaceutical, Ltd. No. 8 Jingsheng North 3rd Street Golden Bridge Science Industrial Base Zhongguancun Science Park Tongzhou District, Beijing, China

Hecho en México por:

Landsteiner Scientific, S.A. de C.V.

Calle 6 Norte, Lote 14, Manzana H. Parque

Industrial Toluca 2000. C.P. 50200. Toluca, México.

16.- Reg. No. 407M2007 SSA IV

# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenidol

**VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA. IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo ctp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La amuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración: Intravenosa, intramuscular.** **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) IM, profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

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 ampollitas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos. 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalupe, Jal. 44940. Para: Griman, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

**VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...25 mg de difenidol. Excipiente ctp...1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La amuria 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:** **Via de administración: Oral.** **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Griman, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo Il Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

#### REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis. I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(8):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in healthy female Mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005;38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vertigo* 1965:234-237.

Núm de entrada 13330020200772

sanfer®



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®

**Dexketoprofeno, Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente: ctbp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente: ctbp 1 tableta.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** 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 ósos 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 reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis séptica, 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 reciben adicionalmente otra terapia que interfiere con la hemostasia deberán ser vigilados.

**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINEs pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en el 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 lioo por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de metotrexato ( $\geq 15$  mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con peroxolifina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta:  $\beta$ -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, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las scuectas 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 ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años.

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (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 PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. **MARCAS REGISTRADAS.** Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimam, S.A. de C.V. Circuito Nemésio Díez Riesa 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.- Pirleho 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 Carlos; 2007. 3.- Sánchez-Carpes 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.

# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 ml.

**Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, radiculalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosacro, algias cervicales y cervicobraquiales, síndrome del túnel carpiano, cianalgias, migrañas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares.

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

**Precauciones generales:** El tiocolchicósido 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 vasculares (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 tiocolchicósido 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 tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En humano, 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 podría hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

**Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede ocasionar: • Reacciones inmunológicas, reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioedematoso; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • (Diarrea, gataxialgia, náusea, vómito); • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis alérgicas; • Crisis epilépticas (mayor riesgo, ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coleración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos.

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

**Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizada, nueva, introducir el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agitar. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días y 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 cólicos 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 entre médicos. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años.

**Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosificado, 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. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. **Etiquetas exclusivas para médicos.** No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

**Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanfer-Aventis de México, S.A. de C.V. Arco del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52140, Ocoyoacac, México. Para Deutarma S.A. de C.V. Circuito Nemésio Díez Riesa No. 11, 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. 121879 SSA IV.

**Referencias:** 1. Umrakar AR, Baurkar SR, Vyas PN. Tiocolchicósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzen E, Uralan H, Öner H, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tiocolchicósido in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;10(5):356-361. 3. Sanfer-Aventis, IPP. Neuroflax. ed. México: Valdemecum IFE (121879, SSA IV); 2013. 4. Labeti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicósido (acefac-MP) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Kereci A, Özcan L, Karasmanli S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicósido and tiocolchicósido in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 14330020X2148



# OKSEN®

TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA



### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada Cápsula contiene:		
Telmisartán	80	mg
Hidroclorotiazida	12.5	mg
Excipientes c/b	1	cápsula

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**OKSEN®** está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando la monoterapia es insuficiente.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción biliar e insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, anuria, hipocalcemia refractaria, hipercalemia, pacientes menores de 18 años de edad.

### PRECAUCIONES GENERALES

Existe riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. En pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restrictiva en sal, dieta o vómitos, puede presentarse hipotensión arterial. Por lo que deben conseguirse estos tratamientos antes de iniciar el tratamiento con **OKSEN®**. Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrofica. No se recomienda su uso en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca pueden presentar hipotensión. **Telmisartán** se elimina por la biliar, los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave pueden presentar un retraso en su eliminación. **OKSEN®** al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No hay datos del uso de **OKSEN®** y manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, puede suceder pánico o somnolencia como resultado del tratamiento antihipertensivo.

### RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se administre durante el embarazo ni en el período de lactancia.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

A dosis recomendadas **OKSEN®** en seres tolerados sin embargo, se han descrito: opio, incluyendo dolencias fetales, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario (incluido cistitis), anemia, trombocitopenia, eosinofilia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipercalemia, ansiedad, insomnio y depresión, síncope (desvanecimiento), visión anormal, vértigo, bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, dolor, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, molestia estomacal, vómitos, función hepática anormal/trastorno hepático, angioedema, eczema, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por drogas, erupción folicular, rash, también anafilaxia, dolor de espalda, espasmos musculares isquémicos o dolor en los pies/muñecas o dolor en las extremidades (dolor de piernas), mialgia, dolor en los tendones (síndrome tipo tendón), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor torácico; síntomas tipo gripe; astenia (debilidad).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**OKSEN®** puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos. En pacientes a quienes se coadministró digoxina se observó un aumento de 20% del promedio de los niveles plasmáticos (33%), por lo que se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de digoxina. En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril reducen al aumento de hasta 2.5 veces en el AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> del ramipril y ramiprilato. Se ha reportado toxicidad y aumentos reversibles de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante, coadministración con antagonistas de la angiotensina II, incluso con **OKSEN®**, se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de litio. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, AINEs, puede dar insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación, por lo que se deben hidratar y monitorear la función renal al iniciar el tratamiento con estos fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como telmisartán, pueden tener un efecto sinérgico. Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en drogas como telmisartán, durante el uso combinado con AINEs por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas. Puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Con otros antihipertensivos puede tener efectos aditivos o potenciadores de sus efectos. Preferencia a sulfonamidas por el efecto hipotensivo de las tiazidas puede disminuir su eficacia. Con diuréticos osmóticos puede haber un aumento probable de la respuesta al reflejo muscular. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, escatón), pueden asociarse a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con precaución.

### PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No hay evidencia de efectos carcinogénicos, de mutagenicidad, ni teratogénicos, pero los estudios en animales indicaron peso corporal inferior; retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada. No hubo evidencia de actividad clastogénica.

### DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis: Oral. La dosis recomendada es una cápsula al día. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se sugiere monitorear la función renal. No hay experiencia en pacientes pediátricos y adolescentes, no se recomienda usar **OKSEN®** en niños menores de 18 años de edad.

### MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia de sobredosificación con **OKSEN®** en humanos. Las manifestaciones de sobredosis con telmisartán fueron hipotensión y taquicardias, bradicardias. En este caso se recomienda el manejo tratamiento de soporte.

### PRESENTACIÓN

Cajas con 18 o 30 cápsulas de 80 mg/12.5 mg.

### RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C y en lugar seco.

### LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, en la lactancia ni en niños menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacosvigilancia@colregis.gob.mx

### NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis No. 221

Ex Hacienda Santa Rita

C.P. 38137 Celaya, Guanajuato, México

No. de Reg. 052M0215 SSA IV

NÚMERO DE ENTRADA: 63300202C2462



# Biomics®

el antibiótico de acción superior



### 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 agudizaciones en la bronquitis crónica, neumonía. Infecciones de vías urinarias no complicadas, gonorrea no complicada, infecciones gastrointestinales como salmonellosis, shigelosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles. Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a la concentración media inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: Streptococcus pneumoniae y pyogenes, H. influenzae y parainfluenzae (betalactamasa positivo y negativo), E. coli, P. mirabilis y N. gonorrhoeae (betalactamasa 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 (enterococo), Listeria monocytogenes, Staphylococcus (incluyendo meticilino 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 pseudomembranosas. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis. Una vez reconstituida, la suspensión de **Biomics®** contiene 50 por ciento de azúcar. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis 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 cefalosporinicos más aminoglicósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han descrito. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

**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 cefalosporinicos más aminoglicósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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 de acuerdo a la severidad de la infección
Adultos y niños mayores de 12 años o peso superior a 50 kg	400 mg dosis única al día	
Salmonellosis		Por lo menos 12 días
Shigella		Por lo menos 5 días
S. pyogenes (faringoamigdalitis)	10 mg/kg dosis dividida c/12 hrs.	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 ó 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.

Hecho en México por: Laboratorios Kelon de México, S.A. de C.V.

Lago Garda No.100, Col. Anahuac, C.P. 11320, México D.F.

Para:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey 221, Ex-Hacienda Sta. Rita, Celaya, Gto. 38137 México

Producto	Reg. No.
<b>Biomics</b> Cápsulas	073M2011 SSA IV
<b>Biomics</b> Suspensión	188M2009 SSA IV

No. de Entrada: 153300202C0967



BIOM-01A-15

OKSEN-001-18

# Adel®

**NUEVO**

**neocholal-s**  
Complejo silibina + fosfatidilcolina  
Cápsulas de gelatina blanda

#### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

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

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

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 está indicado contra cepas de *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Adel penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, dependiendo de la cepa bacteriana. **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutin ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** Adel se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Adel no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, fatigabilidad, 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, carbamazepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de *H. pylori* se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSION:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **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 hemodilúsis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. Caja con 10 tabletas de 250 mg. **SUSPENSION:** Caja con frasco con granulado para reconstituir 60 ml, donde cada 5 ml contienen 125 mg o 250 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco. Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

Nombre	Reg. No.	Autorización IPP
Adel tabletas	121M97 SSA IV	HEAR-310261/RM 2002
Adel suspensión	506M97 SSA IV	GEAR-307887/RM 2002

No. de autorización IPPP: 04310105329  
No. de entrada: 123300202C0200

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina

(80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 – 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Coadyuvante en los

padecimientos que cursan con hepatitis aguda y

crónica. **CONTRAINDICACIONES.** Hipersensibilidad a

los componentes de la fórmula, pacientes con

hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepresivos

(Inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y

Metrodinazol. **PRECAUCIONES GENERALES.** Ninguna.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA**

**LACTANCIA.** No se use durante el embarazo y

lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.**

Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha

observado un posible efecto laxante y otras afecciones

gastrointestinales como distensión abdominal,

náusea. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE**

**OTRO GÉNERO.** La administración concomitante de

silibina y metronidazol acelera significativamente la

depuración de metronidazol al inducir la

p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE**

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y**

**SOBRE LA FERTILIDAD.** Ninguna reportada a la fecha.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Vía de adminis-

tración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs

dependiendo de la severidad del caso. **MANIFESTACIONES**

**Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O**

**INGESTA ACCIDENTAL.** No hay información con

respecto a sobredosificación en seres humanos.

**PRESENTACIÓN.** Caja con 14, 28 o 42 cápsulas.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN.** Literatura exclusiva para

médicos. No se deje al alcance de los niños. Reporte

las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO**

Hecho en México por: Gelpharma, S.A. de C.V. Av.

Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology

Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicio-

nado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan

No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg.

Coyoacán, D.F. México. REGISTRO Reg. No. 026P2015

SSA IV IPP No. 153300CT060034 © Marca Registrada

Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, et al. Nanotech-

nology: an effective tool for enhancing bioavailability

and bioactivity of phytomedicine. Asian Pac J Trop

Biomed 2014; 4 (Suppl 1): S1-S7

2. IPPA.

3. Kidd P, Head K. A Review of the Bioavailability and

Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-

Phosphatidylcholine Complex (Silyphos®). Alternative

Medicine Review 2005; 10 (3): 193-203.

Exea

Senosiain

Italmex  
P H A R M A

## Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Simeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII, indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las distonías intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

### PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

### RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona.

### PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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

### ITALDERMOL® G *Triticum vulgare* y Gentamicina FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada 100 g de Crema contienen: Extracto acuoso de *Triticum vulgare* ..... 15 g Sulfato de Gentamicina equivalente a ..... 100 mg de Gentamicina Excipiente cbp.....100 g

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Italdermol® G es un cicatrizante

asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito.

### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

### PRECAUCIONES GENERALES:

El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo.

### RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

La seguridad de Italdermol G® no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se conocen a la fecha. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Ninguna. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Tópica. Italdermol® G crema:

Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días.

### MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas.

### PRESENTACIONES:

Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g.

### LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO: Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan 3218 Santa Úrsula Coapa, Coyoacán C.P. 04850, México, D.F.

NUMERO DE REGISTRO Reg. No. 279M2009 SSA IV IPP

oficio No. 093300CT050725 ©= Marca Registrada

### Referencia 1. Carducci M, et al. Bacteriologic study and

clinic observations about the use of fitostimoline in the

chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Terapia*

1988;Vol.LXVIII(11):1-13.

Aviso de publicidad No: 143300202C7563 SSA

# Italdermol<sup>®</sup> G

*Triticum vulgare y Gentamicina*

*Estimula y favorece la cicatrización*

**Rápida recuperación  
en heridas infectadas**

## Triple acción:

- Cicatrizante
- Regeneradora<sup>(1)</sup>
- Antibiótica

**Tubo con 30 g**



Con Gentamicina al 0.1%  
Aplicar 2 veces al día

**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



 **DIOVAN**<sup>®</sup>  
Reg. No. 013M2002 SSA IV VALSARTAN

 **Co-Diovan**<sup>®</sup>  
Reg. No. 355M98 SSA IV VALSARTAN + HCTZ

# POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA<sup>1</sup>

 **Co-Diovan**<sup>®</sup>

 **DIOVAN**<sup>®</sup>

## PRESENTACIONES

- 80/12.5 mg con 14 y 30 tab.
- 160/12.5 mg con 14 y 30 comp.
- 160/25 mg con 14 y 30 comp.
- 320/12.5 mg con 30 comp.
- 320/25 mg con 30 comp.



## PRESENTACIONES

- 80 mg / 14 y 30 comp.
- 160 mg / 14 y 30 comp.
- 320 mg / 14 comp.

No. de Aviso SSA: 163300202C1175

NPA: MX1602497779

Referencias: 1. Prat M.H. Antihypertensive effects of Valsartan. Results of a national multicentric study. Revista médica de Chile v.128, n.5, Santiago mayo 2000. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000005000004>  
\*Para mayor información, consultar la IPP del Producto

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD