



# Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex  
P H A R M A

*neocholal-s*

*Silybum marianum*

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex  
P H A R M A

**EDITORIAL**

- 147 **Mentores**  
*Alberto Lifshitz*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 151 **Lesión renal aguda en pacientes sometidos a apendicectomía**  
*Berenice Vicente-Hernández, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 159 **Crisis asmática grave asociada con infección viral**  
*José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Paulina Paulin-Prado, Rafael Hernández-Zenteno, Alejandra Ramírez-Venegas, Christopherson Gengyng Caballero-López, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano*
- 168 **Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica**  
*Héctor Romeo Vázquez-Revilla, Eduardo Rodríguez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Berenice Magdalena Gaytan-Sánchez, Víctor Terrazas-Luna*
- 177 **Calidad de vida en hemodiálisis y diálisis peritoneal tras cuatro años de tratamiento**  
*Luis Raúl López y López, Alfredo Baca-Córdova, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Ángeles-Acuña, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraí López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Jasmín Lázaro-Figueroa, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*
- 185 **Control glucémico intensivo y sobretratamiento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus**  
*Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Eduardo Sánchez-Ávila, Alan Paz-García, Adrián Hernández-López, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraí López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Luis Raúl López y López, Oscar Medina-Carrillo, José Alfredo Álvarez-López, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 195 **Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito**  
*Dulce Valeria Copca-Nieto, José Alfredo Álvarez-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Luis Raúl López y López, Diana Saraí López-González, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Rogelio López-Alfárez, Manuel Martínez-Ramos-Méndez, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 204 **La paradoja de los endulzantes sin calorías**  
*Héctor Manuel Gómez-Vázquez*
- 209 **El vértigo y su relación con el síndrome metabólico**  
*Miahuaxochitl Vázquez-Pérez, Antonia Citlalli Ylhuicatzí-Rodríguez, C Raúl Ariza-Andraca*
- 218 **Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis**  
*Elizabeth Valdés-Solís, Juan José Lozano-Nuevo*
- 226 **Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa**  
*Magaly Montaña-Sosa, Jacobo Aragón-Torres, Itzel Girón-Arellano, Esvereva Reséndiz-Meléndez, Miguel Ahumada-Ayala*

**CASOS CLÍNICOS**

- 238 **Esclerosis sistémica (esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria**  
*Ulises Mercado*
- 241 **Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo**  
*América Urbina-Vázquez, Erika Rodríguez-Lobato, Jorge Aquino-Matus, Lourdes Ramírez-Hobak, Roberto Arenas, Rogelio Zacarías-Castillo*
- 246 **Carcinoma nasofaríngeo: conducta del médico internista ante un caso de adenopatía cervical con sospecha de malignidad**  
*Federico del Jesús Bautista-López, Manuel Segura-González, Gilberto Medina-Escobedo, Dalia del Carmen Paredes-Casanova*
- 254 **Síndrome de Wilkie**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Luis Fernando Mundo-Gallardo, Emmanuel Solís-Ayala*
- 259 **Intoxicación por etilenglicol**  
*José Ramón Cacelín-Garza, Rafael Sebastián Cacelín-Miranda*
- 285 **Púrpura de Henoch-Schönlein**  
*Ana Laura Ramírez-Terán, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire, Virgilia Soto*
- 291 **Múltiples tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo secundario grave**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 296 **Farmacopendio®. Dosificaciones adultas y pediátricas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 297 **No me dejen morir así. Recuerdos póstumos de Pancho Villa**  
*Manuel Ramiro H*
- 297 **Tierra roja. La novela de Lázaro Cárdenas**  
*Manuel Ramiro H*
- 298 **Paraíso clausurado**  
*Manuel Ramiro H*



**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

NP4: 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/S0034-9887200000500004>

<sup>1</sup>Para mayor información, consultar la IPP del Producto

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

# Italdermol<sup>®</sup> G

*Triticum vulgare y Gentamicina*

**cicatrizante y regenerador**

**Líder en el mercado**

**En heridas infectadas que requieran reepitelización**  
**- Rápida y completa formación de tejido de granulación <sup>(1)</sup>**

**Triple acción**

**Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica**



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

**Aplicar 2 veces al día.**



**Disuelve y resuelve**<sup>®</sup>  
los cálculos urinarios mixtos<sup>1,2</sup>



*Ahora también en sobres.*

**Mayor  
comodidad al  
mismo precio**



**30 sobres  
de 2.5 g c/u**



**Frasco con  
150 ML**

**Italmex**  
P H A R M A

# Thioctacid® 600 HR

Acido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función  
del nervio periférico

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

Thioctacid® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cpb 1 tableta

# Thioctacid® 600 HR

Ácido Tióctico



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

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

## 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

## 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:  
MEDA Manufacturing GmbH  
Neurath Ring 1  
51063 Kohn  
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

# Kastandi

*Reincorpora, eficazmente.*

**NUEVO**

**Kastandi** que es **duloxetina**, es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que **incrementa en forma efectiva la neurotransmisión** en el SNC.

## Kastandi

está indicado en:

- 1 El tratamiento de la **depresión**.
- 2 El tratamiento de la **ansiedad**.
- 3 El tratamiento de estados de **dolor crónico** asociados con fibromialgia.

Exea

Senosiain®



# Senovital®

Control a largo plazo

**Senovital** es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos en el tracto respiratorio.

*Diversos estudios han demostrado que Montelukast previene la agudización de los cuadros asmáticos a largo plazo.*



## Indicaciones:

- 1** Asma crónica
  - Alérgica
- 2** Rinitis alérgica
  - Estacional
  - Perenne
- 3** Prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio

# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2017-2018

#### Presidente

Eduardo Meneses Sierra

#### Vicepresidente

Jorge Alberto Rodríguez García

#### Primer Secretario (Secretaría General)

Ramón Jesús Barrera Cruz

#### Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rodolfo Rincón Pedrero

#### Tesorera

Luz Gabriela Jardines De la Luz

#### Primer Vocal (Comunicación Social)

María Eugenia Galván

#### Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Nikos Christo Secchi Nicolás

#### Primer Secretario Suplente

Eva María Perusquia Frías

#### Protesorero

Carlos Reyes Zavala

#### Segundo Secretario Suplente

Rosalía García Peña

#### Primer Vocal Suplente

Julio César Dávila Valero

#### Segundo Vocal Suplente

Javier Pedraza Chávez

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### 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 Wacher R.

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Mónica Durán (EUA)

#### 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

# 2

Volumen 33  
marzo-abril, 2017

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

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](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 Pedrito Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

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



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



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, es un tiempo no menor a 15 segundos.

Solución Inyectable Reg. No.: S51M0004 SSA IV Tabletas Reg. No.: S50M0002 SSA IV

**RÁPIDO**  
inicio de acción



Num. de Entrada: 153300020C1711

EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO

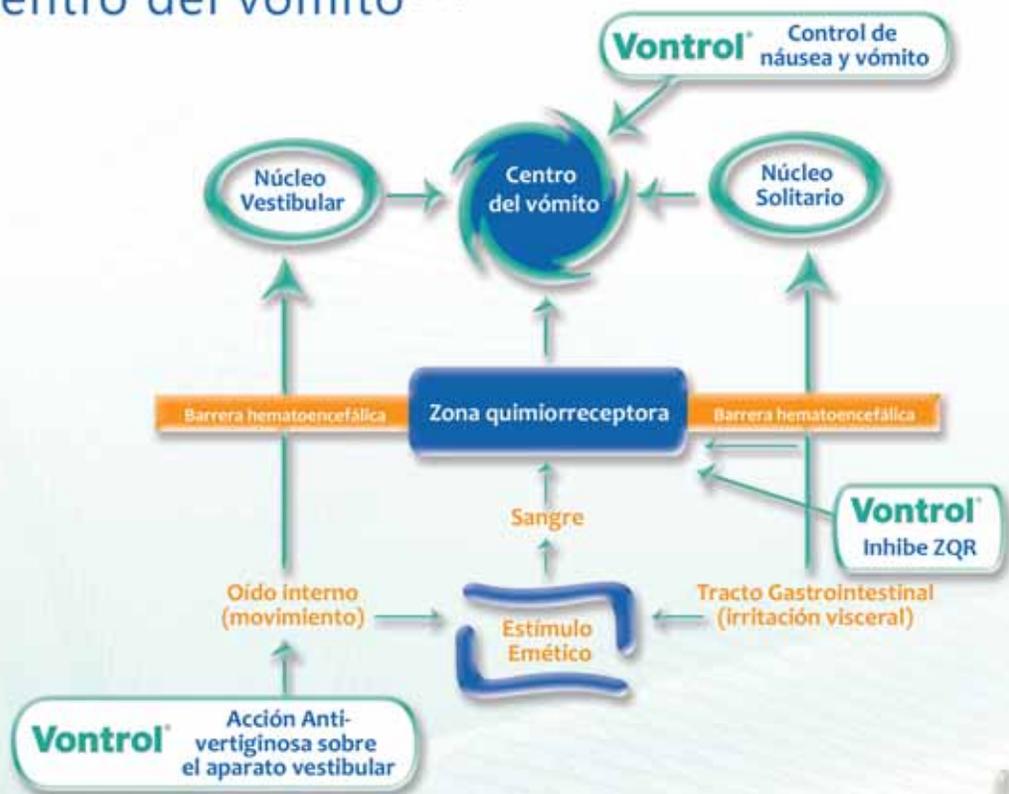
# Vontrol®

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 • Algas cervico-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>





## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 147 **Mentores**  
*Alberto Lifshitz*

### EDITORIAL

- 147 **Mentors**  
*Alberto Lifshitz*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 151 **Lesión renal aguda en pacientes sometidos a apendicectomía**  
*Berenice Vicente-Hernández, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 159 **Crisis asmática grave asociada con infección viral**  
*José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Paulina Paulin-Prado, Rafael Hernández-Zenteno, Alejandra Ramírez-Venegas, Christopherson Gengyng Caballero-López, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano*
- 168 **Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica**  
*Héctor Romeo Vásquez-Revilla, Eduardo Rodríguez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Berenice Magdalena Gaytan-Sánchez, Víctor Terrazas-Luna*
- 177 **Calidad de vida en hemodiálisis y diálisis peritoneal tras cuatro años de tratamiento**  
*Luis Raúl López y López, Alfredo Baca-Córdova, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Angeles-Acuña, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraf López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Jasmin Lázaro-Figueroa, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*
- 185 **Control glucémico intensivo y sobretreatmento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus**  
*Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Eduardo Sánchez-Ávila, Alan Paz-García, Adrián Hernández-López, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraf López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Luis Raúl López y López, Oscar Medina-Carrillo, José Alfredo Álvarez-López, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 195 **Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito**  
*Dulce Valeria Copca-Nieto, José Alfredo Álvarez-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Luis Raúl López y López, Diana Saraf López-González, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Rogelio López-Alfárez, Manuel Martínez-Ramos-Méndez, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*

### ORIGINAL ARTICLES

- 151 **Acute renal lesion in patients submitted to appendectomy**  
*Berenice Vicente-Hernández, Carlos Francisco Pérez-Beltrán, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 159 **Severe asthmatic crisis related to viral infection**  
*José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Paulina Paulin-Prado, Rafael Hernández-Zenteno, Alejandra Ramírez-Venegas, Christopherson Gengyng Caballero-López, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano*
- 168 **Epidemiological characteristics of patients with chronic critical illness**  
*Héctor Romeo Vásquez-Revilla, Eduardo Rodríguez-Revilla, Clemente Alejandro Raymundo-Aguilar, Berenice Magdalena Gaytan-Sánchez, Víctor Terrazas-Luna*
- 177 **Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis after four years of treatment**  
*Luis Raúl López y López, Alfredo Baca-Córdova, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Angeles-Acuña, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraf López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Jasmin Lázaro-Figueroa, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*
- 185 **Intensive glycemic control and overtreatment in diabetic patients older than 60 years**  
*Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Eduardo Sánchez-Ávila, Alan Paz-García, Adrián Hernández-López, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Mariana Guadalupe Lagunas-Alvarado, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Diana Saraf López-González, Dulce Valeria Copca-Nieto, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Luis Raúl López y López, Oscar Medina-Carrillo, José Alfredo Álvarez-López, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis, Abraham Emilio Reyes-Jiménez*
- 195 **Relation between metabolic syndrome and neutrophil to lymphocyte ratio**  
*Dulce Valeria Copca-Nieto, José Alfredo Álvarez-López, Wendy Josefina Santillán-Fragoso, Rodolfo Ramírez-del Pilar, Luis Raúl López y López, Diana Saraf López-González, Maricarmen Lagunas-Alvarado, Rogelio López-Alfárez, Manuel Martínez-Ramos-Méndez, Abraham Emilio Reyes-Jiménez, Dulce Leonor Alba-Rangel, José Oscar Terán-González, Luis Javier Castro-D'Franchis*



### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 204 **La paradoja de los endulzantes sin calorías**  
*Héctor Manuel Gómez-Vázquez*
- 209 **El vértigo y su relación con el síndrome metabólico**  
*Miahuaxochitl Vázquez-Pérez, Antonia Citlalli Ylhuicatzí-Rodríguez, C Raúl Ariza-Andraca*
- 218 **Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis**  
*Elizabeth Valdés-Solis, Juan José Lozano-Nuevo*
- 226 **Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa**  
*Magaly Montaña-Sosa, Jacobo Aragón-Torres, Itzel Girón-Arellano, Esvereva Reséndiz-Meléndez, Miguel Ahumada-Ayala*

### CASOS CLÍNICOS

- 238 **Esclerosis sistémica (esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria**  
*Ulises Mercado*
- 241 **Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitiligo**  
*América Urbina-Vázquez, Erika Rodríguez-Lobato, Jorge Aquino-Matus, Lourdes Ramírez-Hobak, Roberto Arenas, Rogelio Zacarías-Castillo*
- 246 **Carcinoma nasofaríngeo: conducta del médico internista ante un caso de adenopatía cervical con sospecha de malignidad**  
*Federico del Jesús Bautista-López, Manuel Segura-González, Gilberto Medina-Escobedo, Dalia del Carmen Paredes-Casanova*
- 254 **Síndrome de Wilkie**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Luis Fernando Mundo-Gallardo, Emmanuel Solís-Ayala*
- 259 **Intoxicación por etilenglicol**  
*José Ramón Cacelín-Garza, Rafael Sebastián Cacelín-Miranda*
- 285 **Púrpura de Henoch-Schönlein**  
*Ana Laura Ramírez-Terán, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire, Virgilia Soto*
- 291 **Múltiples tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo secundario grave**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas*

### RINCÓN DEL INTERNISTA

- 296 **Farmacopendio®. Dosificaciones adultas y pediátricas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 297 **No me dejen morir así. Recuerdos póstumos de Pancho Villa**  
*Manuel Ramiro H*
- 297 **Tierra roja. La novela de Lázaro Cárdenas**  
*Manuel Ramiro H*
- 298 **Paraíso clausurado**  
*Manuel Ramiro H*

### REVIEW ARTICLES

- 204 **The paradox of non-caloric sweeteners**  
*Héctor Manuel Gómez-Vázquez*
- 209 **Vertigo and its relation with metabolic syndrome**  
*Miahuaxochitl Vázquez-Pérez, Antonia Citlalli Ylhuicatzí-Rodríguez, C Raúl Ariza-Andraca*
- 218 **Inflammation and metabolic syndrome due to insulin-leptin resistance in psoriatic patients**  
*Elizabeth Valdés-Solis, Juan José Lozano-Nuevo*
- 226 **Inhibition of PCSK9: a new alternative for cholesterol reduction and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease**  
*Magaly Montaña-Sosa, Jacobo Aragón-Torres, Itzel Girón-Arellano, Esvereva Reséndiz-Meléndez, Miguel Ahumada-Ayala*

### CLINICAL CASES

- 238 **Systemic sclerosis (scleroderma) associated with primary biliary cirrhosis**  
*Ulises Mercado*
- 241 **Polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt syndrome): Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis associated to vitiligo**  
*América Urbina-Vázquez, Erika Rodríguez-Lobato, Jorge Aquino-Matus, Lourdes Ramírez-Hobak, Roberto Arenas, Rogelio Zacarías-Castillo*
- 246 **Nasopharyngeal carcinoma: behavior of internist facing a case of cervical lymphadenopathy with suspected malignancy**  
*Federico del Jesús Bautista-López, Manuel Segura-González, Gilberto Medina-Escobedo, Dalia del Carmen Paredes-Casanova*
- 254 **Wilkie's syndrome**  
*Luis Fernando García-Frade-Ruiz, Luis Fernando Mundo-Gallardo, Emmanuel Solís-Ayala*
- 259 **Intoxication due to ethylene glycol**  
*José Ramón Cacelín-Garza, Rafael Sebastián Cacelín-Miranda*
- 285 **Henoch-Schönlein purpura**  
*Ana Laura Ramírez-Terán, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire, Virgilia Soto*
- 291 **Brown tumors in a patient with severe secondary hyperparathyroidism**  
*Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 296 **Farmacopendio®. Dosificaciones adultas y pediátricas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 297 **No me dejen morir así. Recuerdos póstumos de Pancho Villa**  
*Manuel Ramiro H*
- 297 **Tierra roja. La novela de Lázaro Cárdenas**  
*Manuel Ramiro H*
- 298 **Paraíso clausurado**  
*Manuel Ramiro H*

Nuevo



# Seltaferon

Osetamivir 75

## Antiviral Selectivo para INFLUENZA

Cefalea  
intensa<sup>1</sup>

Fiebre de inicio súbito  
superior a 38.5 °C<sup>1</sup>

Tos<sup>1</sup>

Eficacia del:<sup>2</sup>

98%

Influenza tipo A  
(H1N1) pdm09

100%

Influenza tipo A  
(H3N2)

100%

Influenza tipo B

Porcentajes de susceptibilidad viral por cepa  
Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention,  
FluView 2014-2015 influenza season week 20 ending May 23, 2015.

EL VIRUS DE INFLUENZA  
hace la diferencia



Presentación: Caja con 10 cápsulas de 75 mg  
DOSIS

Prevención: Una cápsula al día por 10 días  
Tratamiento: 2 cápsulas al día por 5 días

REFERENCIAS: 1.- Guía práctica clínica diagnóstica y tratamiento de la influenza Estacional. Guía de evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud, CENETEC-Salud; 2015. Fecha de publicación 02/julio/2015. Consultado el 28.06.16 en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpo/CatalogoMaestroGPC.html>. 2.- Centers for Disease Control and Prevention. FluView 2014-2015 Influenza Season week 20 ending May 23, 2015, consultado el 28.06.16 en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2014-2015/week20.html>. 3.- Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Consultado el 24.06.16 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/> Reg. Núm. 171M0216 SSA. No. de Ingreso: 1733002020629

En influenza, Osetamivir (Seltaferon) primera línea de tratamiento recomendado por la OMS.<sup>3</sup>



# SensiDex<sup>®</sup>

Desloratadina

**D**esloratadina de **e**ficacia rápida y **eX**perta\*<sup>1</sup>

Alivia los síntomas de <sup>1</sup>:

- **Rinitis alérgica**  
Intermitente y perenne
- **Urticaria**  
aguda y crónica



- Más **rápido** que otros antihistamínicos\*
- El metabolito activo de **Sensibit<sup>®</sup>** <sup>LORATADINA</sup> <sup>2</sup>



No produce **sueño**

Nueva presentación  
Caja con 30  
tabletas de 5mg

\*1 Desloratadina con más de 10 años de presencia en el mercado mexicano  
\*otros antihistamínicos de primera generación

1.- Información Para Prescribir Amplia SENSIDEX<sup>®</sup> Desloratadina tabletas.  
Reg. Núm. 025M2016 SSA IV  
2.- Información para prescribir SENSIBIT Loratadina Tabletas Orodispersable  
Reg. Núm. 218M2011 SSA VI  
No. aviso SSA 163300202C6761

Código QR IPP SENSIDEX





## Mentores

Med Int Méx. 2017 March;33(2):147-149.

### Mentors.

Alberto Lifshitz

El término “mentor” suele usarse como sinónimo de maestro o profesor; si bien algunos lingüistas consideran que en realidad no existen los sinónimos, sino que cada término tiene sutilezas que lo diferencian de los otros que se utilizan de manera intercambiable. Mentor significa consejero o guía y alude al personaje de la Odisea, consejero de Telémaco. En este escrito se abordará tanto en su connotación de maestro como en la de consejero, lo cual no quiere decir que se menosprecien las diferencias. Los estudiantes tienen muchos maestros pero pocos mentores y con frecuencia sólo uno.

La función docente es inherente a la profesión médica. Todos los médicos somos maestros, al margen de si tenemos o no un reconocimiento formal porque la esencia de nuestra función con los pacientes y sus familias es educativa. Lo mismo podríamos decir de la idea de aprendiz porque todos los médicos lo somos, y eternamente.

En el terreno formal, la noción de maestro o profesor ha dejado de ser la de “individuo que enseña” para convertirse –con Aristóteles– en “individuo que propicia que los alumnos aprendan”, en lo que se destaca que el propósito esencial del acto educativo es el aprendizaje y no la enseñanza; en otras palabras, lo importante no es lo que hacen los maestros sino lo que ocurre en los alumnos. Sólo el aprendizaje legitima el acto educativo. Y conviene hacer énfasis en ello porque puede ocurrir que el maestro se desmarque del aprendizaje cuando dice: “yo enseñé y lo hice bien; si los alumnos no aprendieron es cosa de ellos”.

El aprendizaje no siempre está en la mente de los maestros (sí en la de los mentores). Muchos se proponen tan sólo ostentar

Secretaría de Enseñanza Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

#### Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz  
alberto464@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. Mentores. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):147-149.



su conocimiento, hacerse propaganda personal o de productos o servicios, autoafirmarse como médicos o docentes, aprender ellos mismos dado que intentar enseñar es demostradamente la mejor manera de aprender, o simplemente tener un documento para el avance curricular. El docente de hoy es un facilitador del aprendizaje aunque él mismo no enseñe porque hay otras formas de lograr que los discípulos aprendan, tales como organizarles actividades, recomendar tareas, incidir en sus motivaciones, crearles necesidades intelectuales, etc. Pero el maestro es también un supervisor, quien vigila cercanamente la manera en que los alumnos se desempeñan y les realimenta de tal modo que se reafirmen en lo que hicieron bien y corrijan lo que hicieron mal. Es, además, un evaluador; independientemente de que existen evaluadores externos como los Consejos y las Universidades, quien tiene más elementos para hacer una evaluación justa es el propio maestro, aunque no siempre tiene la capacitación y el compromiso que se requieren para ello. También tiene que ser un promotor de la innovación. El asunto tiene su importancia en la época contemporánea en la que el avance tecnológico es vertiginoso y se ha creado una brecha generacional entre los estudiantes (en su mayoría nativos digitales) y los profesores (en su mayoría inmigrantes digitales). Muchos de los maestros no han seguido el ritmo del progreso y por su ignorancia tienden a desacreditar los avances haciéndoles creer a los alumnos que no sirven o que no son nada nuevo. Y un papel que no pueden eludir los maestros (y menos aún los mentores) es el de servir de modelos y ejemplos.

La relación profesor alumno ha estado históricamente marcada por la asimetría. No se puede decir que este modelo no ha tenido algunos éxitos y todavía hay quienes no sólo lo añoran sino que lo cultivan, profesores y alumnos. El profesor ha hecho gala de su poder, de tal modo que puede imponer sus opiniones, no importa qué tan subjetivas o injustas sean. En esta asimetría ha estado también el hecho de que el sentido

de la enseñanza-aprendizaje es sólo del profesor hacia el alumno y que si el alumno no aprende por ineficiencia del profesor es sólo el alumno el que es sancionado. Hoy las cosas empiezan a cambiar; el respeto es mutuo al igual que lo es el aprendizaje, pues el maestro también aprende de los estudiantes o al menos lo hace durante el acto educativo. Ya se evalúan también los profesores, tanto por parte de los alumnos como de entidades ajenas. Los métodos pedagógicos han evolucionado y la memoria ha pasado a un segundo plano. La función del profesor no es sólo el aprendizaje técnico, de datos y frases, sino que incide en estratos más profundos del alumno, en su formación, su estructura, sus valores; más que nunca, cabe el término de mentor.

El papel del maestro en el modelaje de conductas resulta particularmente importante en el aprendizaje de destrezas. Una parte del aprendizaje lo es por imitación y en este sentido el maestro funciona como modelo a seguir. Ciertamente la relación entre un modelo y un alumno puede adoptar distintas modalidades: el aprendiz se siente inspirado por el modelo y hace lo necesario para llegar a parecerse a él, pero también puede ocurrir que el tal modelo no lo inspire y, aun, que le genere una reacción contraria, la de tratar de no parecerse a él (lo cual es igualmente eficaz en el terreno educativo), o lo que es más inconveniente, que se trate de un modelo no deseable pero al que el alumno decide parecerse. En este sentido, hay que reconocer que se han perpetuado muchos rasgos de conducta de algunos médicos, como la agresividad, la altanería, la soberbia y otros que sin ser deseables atraen a muchos imitadores.

La medicina, se aprende según algunos preceptos: *a)* “aprender haciendo”, lo cual significa que desde el principio el novato desarrolla actividades que forman parte de su quehacer al egreso; *b)* motivación basada en la responsabilidad. Conforme al aprendiz se le asignan ciertas responsabilidades, proporcionales a su grado de avance, en ellas obtiene la mayor motivación



para aprender, considerando que ésta es un elemento indispensable, pues ya se ha probado que no sirve de mucho asignar tareas de aprendizaje descontextualizadas; *c)* supervisión y asesoría. No sirve de mucho que el aprendiz realice por su cuenta ciertas actividades si nadie observa si lo hizo bien o no, si la realimentación que se genere por parte del supervisor no le permite reafirmarse en lo que hizo bien y corregir lo que hizo mal; *d)* vinculación teoría-práctica. El estudiante tiene que percibir este vínculo, por ello es preferible que la profundización teórica derive de la práctica y no ésta de la teoría; *e)* ambiente académico, en el que de lo que se habla en los pasillos y en la cafetería es de los avances y novedades, se permite disentir, se discuten las controversias, etc.; *f)* investigación como estrategia educativa, no tanto para formarlos como investigadores sino para incorporar en su actividad profesional diversos atributos que provee la investigación y que son totalmente aplicables a la práctica clínica: observación, cuestionamiento, profundización, método, rigor, etc.; *g)* experiencias significativas, que probablemente constituyen la piedra angular del aprendizaje; no se trata sólo de tener experiencias, sino unas que tengan impacto en la vida del que aprende, que dejen huella, que lo estremezcan. En esto los docentes pueden ayudar a convertir en significativas algunas experiencias de los alumnos, por ejemplo, la verbalización (cuando se le pide al alumno que cuente su experiencia), la esquematización (que realice un dibujo, por ejemplo, del procedimiento que presencié), la explicación (que ofrezca un esquema de cómo es que el paciente llegó al estado en que se encuentra), la redacción (que escriba la experiencia), la problematización (cuando el maestro lo somete a algunas preguntas comprometidas en relación con la experiencia), la discusión (que el alumno presente el caso ante sus compañeros o ante experto), etc.

El maestro tiene responsabilidades éticas muy claras. La primera es la de que el alumno aprenda pero también la de respetar su dignidad. Históricamente esto no ha ocurrido siempre. Al estudiante se le ha exhibido en sus deficiencias con el pretexto de que puede servir de ejemplo a los demás o de escarmiento. En este respeto a su dignidad se encuentra la idea de no hacer públicas sus calificaciones, por ejemplo. Si bien el maestro admite sus compromisos con la sociedad, con la profesión y con la institución educativa de tal modo que no permite el egreso de quien no ha alcanzado las competencias comprometidas.

Una parte muy importante del mentor tiene que ver con el currículum oculto. A diferencia del currículum explícito en el que se señalan los aprendizajes que se propone se obtengan, el currículum oculto se logra un tanto incidentalmente, pues no aparece en los documentos curriculares, se refiere a la conducta cotidiana, la que tiene que ver con el comportamiento moral de escuelas y hospitales, frecuentemente carece de una estrategia educativa propositiva, puede tener que ver con adoctrinamientos ideológicos y el docente puede ni siquiera estar consciente de que lo está ejerciendo. Las escuelas religiosas, por ejemplo, tienen un currículum oculto muy señalado; la ética se suele aprender más a través del currículum oculto que del explícito.

En conclusión, el papel de mentor trasciende al de profesor, pues no se restringe a la formación técnica del alumno sino a su formación completa. Los médicos son, sin duda, figuras que inspiran y que tampoco se restringen a su función esencial de curar o prevenir sino tienen que multiplicar su acción benéfica a través de sus discípulos.



Ketorolaco trometamina más vitaminas **B1** **B6** **B12**

# Esmisen®

## *Fusión que restablece*

**Asociación  
Innovadora  
y Patentada**

**ÚNICA  
EN EL MUNDO**

**Esmisen** tabletas, es una formulación innovadora que le ofrece dos beneficios:

**ACCIÓN  
ANALGÉSICA**

**Ketorolaco  
trometamina**

**ACCIÓN  
ANTINEURÍTICA  
vitaminas**

**B1** **B6** **B12**

### SINERGIJA

Elimina el dolor periférico por bloqueo de la producción de prostaglandinas, responsables de la estimulación de los nociceptores

Restaura la integridad de la neurona y regula el umbral de estimulación de los nociceptores periféricos <sup>1,2,3</sup>

**Eficacia terapéutica**

en modelos experimentales y estudios clínicos en pacientes con

## dolor de moderado a severo

**Seguridad** demostrada para sus pacientes debido a la actividad sinérgica de su formulación ya que con 5 mg de Ketorolaco más el efecto antineurítico de las Vitaminas **B1** **B6** **B12** se logra tener un beneficio analgésico con menor incidencia de efectos adversos.

Por su acción analgésica y su poder antineurítico está indicado para el tratamiento de:

**Dolor Posquirúrgico**  
**Dorsalgias**  
**Lumbalgia**  
**Cervicalgia**  
**Radiculitis**

**Neuropatías**  
**Neuritis periférica**  
**Neuralgias**  
**Diabética**  
**Posherpética**



## Lesión renal aguda en pacientes sometidos a apendicectomía

Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Pérez-Beltrán CF<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>2</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la lesión renal aguda es una disfunción aguda multifactorial. En el periodo posquirúrgico aumenta la mortalidad y morbilidad y existe poca información acerca de lesión renal aguda en cirugías no cardíacas. El gasto urinario es un índice funcional y biomarcador de lesión tubular, aparte de los criterios diagnósticos.

**OBJETIVO:** determinar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes posapendicectomía, la existencia de oliguria posquirúrgica y los factores de riesgo de lesión renal aguda.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, transversal, retrospectivo, en el que revisamos los expedientes de pacientes sometidos a apendicectomía de febrero de 2015 a enero de 2016 en el Hospital Ángeles Pedregal. Incluimos pacientes mayores de 18 años y excluimos a los pacientes sin control de líquidos. Se definió y clasificó la lesión renal aguda con las guías KDIGO. Los datos demográficos se expresan en medianas. Utilizamos  $\chi^2$  de Pearson como medida no paramétrica y presentamos datos en razón de momios (OR) con intervalo de confianza (IC) de 95%.

**RESULTADOS:** en 12 meses se revisaron 196 expedientes; 114 pacientes no cumplieron con control de líquidos y se excluyeron, quedaron 82 pacientes para análisis. Encontramos incidencia de 26% de lesión renal aguda, 48% en estadio 1 y 52% en estadio 2. El 62% eran mujeres. La mediana de edad en el grupo de lesión renal aguda fue de 38 años (límites: 18-77). Del grupo sin lesión renal aguda, 54% tuvo oliguria transitoria en recuperación y 21% oliguria transitoria a las cuatro horas. En el grupo de lesión renal aguda, 76% tenía oliguria en recuperación ( $p=0.097$ , OR 2.54 IC 95% 0.826-7.820). El 81% tenía oliguria cuatro horas después de la cirugía ( $p\leq 0.05$ , OR 13.66 IC 95% 3.94-47.6), la sensibilidad y especificidad fueron de 80 y 79%, respectivamente; el valor predictivo positivo fue de 56% y el valor predictivo negativo de 92%.

**CONCLUSIONES:** encontramos incidencia similar a la reportada en estudios previos; sin embargo, tuvimos más casos de estadio 2. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre diuresis media horaria a las cuatro horas y lesión renal aguda. La lesión renal aguda en el periodo posquirúrgico se ha relacionado con mal pronóstico, por lo que su detección oportuna para el manejo adecuado es importante. La existencia de lesión renal aguda en nuestra población es considerable y el control estricto de líquidos es indispensable para la detección oportuna, la medición de la diuresis media horaria cuatro horas después de la cirugía puede alertar sobre qué pacientes pueden padecer lesión renal aguda a las 6 y 12 horas, para iniciar la intervención y abordaje oportunos.

**PALABRAS CLAVE:** lesión renal aguda, posquirúrgico, apendicectomía.

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

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

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

**Recibido:** 28 de septiembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Vicente-Hernández B, Pérez-Beltrán CF, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene EJ. Lesión renal aguda en pacientes sometidos a apendicectomía. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):151-158.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):151-158.

## Acute renal lesion in patients submitted to appendectomy.

Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Pérez-Beltrán CF<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>2</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Acute kidney injury (AKI) is a multifactorial acute dysfunction. In the postoperative period is associated with more morbidity and mortality and we have little information on AKI in noncardiac surgeries. Urine output (UO) is a functional index and a biomarker of tubular injury.

**OBJECTIVE:** To determine the incidence of AKI in patients post-appendectomy, the presence of postoperative oliguria and risk factors.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, transversal, retrospective study was done. We reviewed records of patients undergoing appendectomy from February 2015 to January 2016 in the Hospital Ángeles Pedregal, Mexico City. We included patients aged 18 years and excluded patients without control of liquids. AKI was defined and classified by KDIGO guidelines. Demographics were expressed in medians. We used  $\chi^2$  Pearson as parametric measure and present data in OR with confidence interval (CI) 95%.

**RESULTS:** In 12 months, 196 cases were reviewed. 114 patients did not meet fluid control and were excluded, left 82 patients for analysis. We found an AKI incidence of 26%, AKI I, 48% and AKI II, 52%. The median age in the AKI group was 38 years (18-77). From no-AKI group, 54% showed transient oliguria recovering transient oliguria and 21% at 4 hours. In the AKI group, 76% had oliguria in recovery ( $p=0.097$ , OR 2.54 95% CI 0.826-7.820); 81% had oliguria at 4 hours after surgery ( $p\leq 0.05$ , OR 95% CI 3.94-47.6 13.66), sensitivity and specificity of 80% and 79%, PPV 56% and NPV 92%.

**CONCLUSION:** We found a similar incidence reported in previous studies; however, we have more AKI II cases. We found a statistically significant association between UO 4 hours and AKI. AKI in the postoperative period has been associated with poor prognosis, so that timely detection for the proper handling is important. The presence of AKI in our population is considerable and strict control of fluids is essential for early detection, UO 4 hours after surgery can alert that patients may have AKI at 6 and 12 hours, starting an intervention.

**KEYWORDS:** acute kidney injury; post-surgery; appendectomy

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

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

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

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

### Correspondence

Dr. Federico Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com



## ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es un desajuste agudo de la función renal que en el periodo posquirúrgico se asocia con mayor mortalidad, aumentando la estancia intrahospitalaria, las infecciones nosocomiales y los costos.<sup>1-3</sup> Se ha estudiado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, en los últimos años, las cirugías intraabdominales representan un riesgo alto de lesión renal aguda y las características no se han evaluado ampliamente en cada tipo de cirugía.<sup>1,2,4-6</sup>

Sabemos que la causa de lesión renal aguda en el periodo posquirúrgico es multifactorial y se ha asociado con desnutrición, deshidratación en el periodo prequirúrgico, consumo de fármacos nefrotóxicos y el incremento de la presión intraabdominal a más de 7.68 mmHg que puede ser factor predictivo de lesión renal aguda.<sup>2,3,7</sup> Se han evaluado otros factores, como los parámetros hemodinámicos y duración de la anestesia sin encontrar asociación con lesión renal aguda hasta el momento. En pacientes en los que se administró propofol y sevoflurano en cirugías colorrectales, se observó un ligero aumento de la incidencia de lesión renal aguda; sin embargo, no se ha encontrado una asociación como tal.<sup>2,8,9</sup>

El diagnóstico se sustenta en la disminución del gasto urinario y la elevación de la creatinina sérica.<sup>1,3,8,10</sup> En el caso del periodo posquirúrgico, un índice funcional ampliamente estudiado como biomarcador de lesión tubular es el gasto urinario o diuresis media horaria, que en caso de estar disminuido es una señal de alarma; asimismo, es parte de los criterios diagnósticos de lesión renal aguda porque en ocasiones la creatinina sérica no suele elevarse sino hasta 48 horas después del evento desencadenante (promedio de 12 a 24 horas), sobre todo en pacientes con menor masa muscular y con sepsis.<sup>1,2,8</sup>

Asimismo, en algunos pacientes no se mide la creatinina antes de la cirugía, lo que dificulta el diagnóstico de lesión renal aguda y la alternativa es considerar la disminución del gasto urinario criterio diagnóstico, además de ser un parámetro que se ha asociado con peor pronóstico que la elevación de creatinina sola.<sup>2</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes que se han sometido a apendicectomía, así como conocer la frecuencia de oliguria posquirúrgica en las primeras 12 horas después de la cirugía.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo de una cohorte en el que se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a apendicectomía de febrero de 2015 a enero de 2016 en el Hospital Ángeles Pedregal. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ángeles Pedregal.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a apendicectomía abierta o laparoscópica y se excluyeron los que no cumplieron con el control de líquidos a las 4, 6 y 12 horas después de la cirugía.

### Variables y definiciones

Se realizó una base de datos en la que se registraron datos demográficos, como edad y género, como características prequirúrgicas de los pacientes se tomaron antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, creatinina, peso, tasa de filtrado glomerular (TFG), índice de masa corporal (IMC). Como variables posquirúrgicas se recabó la cantidad de analgésicos no esteroides indicados y tipo de soluciones administradas en el periodo posterior a la cirugía. La tasa de filtrado glomerular se calculó con la fórmula de

CKD-EPI. Asimismo, se tomaron datos del control de líquidos para calcular la diuresis media horaria (volumen urinario/peso del paciente/horas de cuantificación) en recuperación, a las 4, 6 y 12 horas después de la cirugía y se clasificó como oliguria una diuresis media horaria (DMH) <0.5 mL/kg/h y uresis normal DMH >0.5 mL/kg/h. Se clasificó como oliguria transitoria si duró menos de 6 horas y se definió lesión renal aguda de acuerdo con las guías del KDIGO como volumen urinario <0.5 mL/kg/hora en 6 horas para estadio 1 y por más de 12 horas para estadio 2<sup>1,11</sup> (Cuadro 1).

**Análisis estadístico**

Los datos demográficos se expresaron en medidas de tendencia central (mediana). Para el análisis multivariado de regresión logística se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para determinar la existencia o no de asociación entre las variables de lesión renal aguda y diuresis media horaria a las 4 y 6 horas. Tomamos como significación estadística un valor de p igual o menor a 0.05. Se presentaron datos en razón de momios (OR) con intervalo de confianza (IC) de 95%. Utilizamos los parámetros de oliguria (diuresis media horaria [DMH] <0.5 mL/kg/h) en recuperación y a las cuatro horas como pa-

rámetros para detectar oportunamente lesión renal aguda; se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) por medio de una tabla de 2x2, tomando como patrón de referencia el criterio de uresis de las guías KDIGO. Para el cálculo del riesgo relativo en el tipo de solución, se utilizó de igual forma una tabla de 2x2. Todas las pruebas se realizaron con el programa de estadística SPSS 2.1 versión para Windows.

**RESULTADOS**

Durante 12 meses (de febrero de 2015 a enero de 2016) se revisaron los expedientes de 196 pacientes que habían sido sometidos a apendicectomía laparoscópica o abierta. De los 196 pacientes, 114 pacientes no cumplieron con el control de líquidos a las 4, 6 y 12 horas posteriores a la intervención, por lo que se excluyeron del estudio y se incluyeron 82 pacientes para el análisis.

Se encontró incidencia de 26% (n= 21) de lesión renal aguda, de los que 48% fue lesión renal aguda estadio 1 y 52% estadio 2.

El 62% (n=13) de los casos eran mujeres. La mediana de edad en el grupo de pacientes con lesión renal aguda fue de 38 años (intervalo de 18 a 77 años); en todos los casos se realizó apendicectomía por laparoscopia. El 9.5% (n=2) de los pacientes tenía antecedente de diabetes mellitus y 14% (n=3) de hipertensión arterial sistémica, ningún paciente tenía antecedente de enfermedad renal crónica. La mediana de creatinina (previa a la cirugía) fue de 0.81 mg/dL (intervalo de 0.59-1.27 mg/dL) y la mediana de la tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) fue de 107 mL/min con intervalo de 63-153 mL/min. La mediana del índice de masa corporal fue de 24.8 kg/m<sup>2</sup> con intervalo de 18.6 a 38.8 kg/m<sup>2</sup> (Cuadro 2).

**Cuadro 1.** Definición de lesión renal aguda según *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>1</sup>

	Gasto urinario	Creatinina sérica
Oliguria transitoria	<0.5 mL/kg/hora por menos de 6 horas	Sin elevación de creatinina sérica
Lesión renal aguda estadio 1	<0.5 mL/kg/hora de 6 a 12 horas	Elevación de la creatinina >0.3 mg/dL o 1.5 a 1.9 veces más de su valor basal
Lesión renal aguda estadio 2	<0.5 mL/kg/hora ≥12 horas	Elevación de la creatinina 2 a 2.9 veces más de su valor basal

**Cuadro 2.** Características prequirúrgicas de los pacientes

	Lesión renal aguda (n=21)	Sin lesión renal aguda (n=61)
<b>Género</b>	<b>Mujeres 62% (n=13)</b>	<b>Mujeres 57% (n=35)</b>
Edad promedio en años (intervalo)	38 (18-77)	38.5 (18-79)
Diabetes mellitus	9.5% (n=2)	3% (n=2)
Hipertensión arterial sistémica	14% (n=3)	7% (n=4)
Enfermedad renal crónica	0%	0%
Creatinina promedio en mg/dL (intervalo)	0.81 (0.59-1.27)	0.76 (0.59-1.51)
Tasa de filtrado glomerular promedio en mL/min (intervalo)	107 (63-153)	110.5 (50-196)
Índice de masa corporal promedio en kg/m <sup>2</sup> (intervalo)	24.8 (18.6-38.8)	25.2 (16.6-44.3)
Administración de más de dos AINES después de la cirugía	48% (n=10)	51% (n=31)
Solución mixta en el periodo posquirúrgico	43% (n=9)	51% (n=31)
Solución cristaloi-de en el periodo posquirúrgico	57% (n=12)	49% (n=30)
Solución salina 0.9%	17% (n=2)	20% (n=6)
Solución Hartmann	83% (n=10)	80% (n=24)

AINES: antiinflamatorios no esteroides.

De los pacientes que no tuvieron lesión renal aguda, 54% (n=33) tuvieron oliguria en recuperación y posteriormente volúmenes urinarios normales a las 4 o 6 horas. El 21% (n=13) de los pacientes tenía oliguria cuatro horas después de la cirugía con recuperación de volúmenes antes

de 6 horas, por lo que no cumplieron criterio de lesión renal aguda estadio 1.

En el grupo de pacientes con lesión renal aguda, 76% (n=16) tenía oliguria desde su estancia en recuperación y no recuperaron volúmenes urinarios posteriormente en la cuantificación de las 4 y 6 horas ( $p=0.097$ , OR 2.54, IC 95% 0.826-7.820). El 82% (n=17) tenía oliguria cuatro horas después de la cirugía ( $p\leq 0.05$ , OR 13.66, IC 95% 3.94-47.6). La sensibilidad y especificidad de la diuresis media horaria en recuperación fue de 76 y 45%, respectivamente, con valor predictivo positivo (VPP) de 32% y valor predictivo negativo (VPN) de 84%; sin embargo, para la diuresis media horaria a las cuatro horas la sensibilidad y especificidad fueron de 80 y 79%, respectivamente, con VPP de 56% y VPN de 92% (Cuadro 3).

En cuando al tipo de soluciones administradas en el periodo posquirúrgico, en el grupo con lesión renal aguda, se administró solución mixta en 43% (n=9) de los pacientes, mientras que en 57% (n=12) se administró una solución cristaloi-de, de los que 17% correspondió a solución salina a 0.9% y 83% a solución Hartmann. El riesgo relativo de administrar una solución no Hartmann (solución mixta y solución salina a 0.9%) fue de 0.79. En cuanto a la administración de antiinflamatorios no esteroides en el periodo posquirúrgico, a 48% de los pacientes con lesión renal aguda se les prescribieron más de dos, con riesgo relativo de 1.08 de padecer lesión renal aguda (Cuadro 4).

## DISCUSIÓN

Encontramos incidencia de lesión renal aguda en las primeras 12 horas de 26%, cifra similar a la reportada en estudios previos (22% en las primeras 48 horas).<sup>4</sup> En el estudio de Kim y su grupo llama la atención que la incidencia de lesión renal aguda en apendicectomías fue de

**Cuadro 3.** Diuresis media horaria en recuperación y cuatro horas después de la cirugía en pacientes con lesión renal aguda

Diuresis media horaria	Frecuencia	Razón de momios	Índice de confianza	p	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
En recuperación	76%	2.54	0.826-7.820	0.097	76%	45%	32%	84%
A las 4 horas	81%	13.66	3.94-47.6	<0.05	80%	79%	56%	92%

**Cuadro 4.** Características posquirúrgicas de los pacientes

Variable	Lesión renal aguda, n=21 (%)	Sin lesión renal aguda, n=61 (%)
Administración de más de dos AINES después de la cirugía	10 (48)	31 (51)
Solución mixta	9 (43)	31 (51)
Solución cristaloides	12 (57)	30 (49)
Solución salina 0.9%	2 (17)	6 (20)
Solución Hartmann	10 (83)	24 (80)

0.2%, con incidencia general de 1%.<sup>6</sup> En cuanto al estadio de la lesión renal aguda, se había reportado incidencia de 63% del estadio 1 y de 20% del estadio 2.<sup>4</sup> En el estudio de Romagnoli y colaboradores la incidencia de lesión renal aguda fue de 12% y únicamente hubo casos del estadio 1.<sup>5</sup> En otro estudio realizado en unidades de terapia intensiva, la incidencia general de lesión renal aguda fue de 18%, la mayoría de los casos se trató del estadio 1 y se observó que a mayor gravedad de la lesión renal aguda, hubo mayor mortalidad, en ese estudio, la lesión renal aguda 2 tuvo mortalidad de 40%;<sup>12</sup> en nuestra muestra de pacientes la incidencia de lesión renal aguda estadio 1 fue menor y la del estadio 2 fue mayor (52%).

En el estudio de Long y su grupo encontraron como factores de riesgo asociados ser del género femenino y el antecedente de hipertensión arterial;<sup>13</sup> sin embargo, en nuestro estudio no encontramos como factor de riesgo antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial

sistémica y enfermedad renal crónica; sí observamos mayor frecuencia del género femenino, pero en el análisis de regresión logística no fue significativo, esto puede estar asociado con el tamaño de la muestra final y con el tipo de cirugía que se analizó.

Un volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h durante más de seis horas se ha asociado con incremento de la mortalidad; aunque no se observe incremento inmediato de la creatinina,<sup>8</sup> cuando no transcurren más de 6 horas, podemos clasificarla como oliguria transitoria o fisiológica.<sup>14,15</sup> La diuresis media horaria es un biomarcador fácil de medir en comparación con otros biomarcadores actuales que no están disponibles en todos los centros de salud con pacientes posquirúrgicos,<sup>16,17</sup> por lo que elegimos dos mediciones antes de las 6 horas (en recuperación y cuatro horas después de la cirugía) como parámetros que pudieran alertar qué pacientes estaban en riesgo de lesión renal aguda y encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la diuresis media horaria a las cuatro horas y la lesión renal aguda, con OR de 13.66 (IC 95% 3.94-47.6),  $p \leq 0.05$ , sensibilidad de 80%, especificidad de 79% y valor predictivo positivo no alto, pero con valor predictivo negativo de 92%, lo que indica que un paciente con diuresis media horaria normal a las cuatro horas tiene bajas posibilidades de padecer lesión renal aguda.

Asimismo, encontramos un porcentaje considerable de pacientes con oliguria transitoria que en el periodo posquirúrgico puede o no asociarse



con lesión renal aguda, porque en las intervenciones por laparoscopia, como en nuestro grupo de estudio, el neumoperitoneo puede ser causa de la misma, además de la liberación de hormona antidiurética como respuesta al estrés quirúrgico,<sup>2,18,19</sup> lo que explica el bajo valor predictivo de la misma en pacientes posquirúrgicos de lesión renal aguda.

En cuanto a la administración de medicamentos nefrotóxicos que se asocian con lesión renal aguda, registramos la administración de antiinflamatorios no esteroides, estableciendo como factor de riesgo la administración de más de dos de ellos en el posquirúrgico, con riesgo relativo de 1.08, lo que implica relación entre la administración de más de dos antiinflamatorios no esteroides y la aparición de lesión renal aguda.

En algunos estudios se ha encontrado que la administración de soluciones no balanceadas incrementa el riesgo de lesión renal aguda,<sup>14,19,20</sup> en nuestro estudio dividimos dos grupos, un grupo de solución balanceada (Hartmann) y uno de no balanceada en el que incluimos a la solución salina 0.9% y solución mixta; encontramos un riesgo relativo de 0.79, por lo que no observamos riesgo con la administración de alguna solución.

Nuestro estudio tiene limitantes importantes, como el número total de pacientes para el análisis estadístico, porque la mayoría de los incluidos en el estudio no tenía control de líquidos adecuado; es decir, que no se reportaba de manera cuantitativa la uresis del paciente, sino cualitativamente (micción ausente o presente); sin embargo, logramos establecer una incidencia que indica que la lesión renal aguda no es una afección poco frecuente en nuestros pacientes y encontramos que la diuresis media horaria a las cuatro horas puede alertar acerca de qué pacientes están en riesgo de cumplir con criterios de lesión renal aguda; en la actualidad, las

estrategias de tratamiento de lesión renal aguda indican en primer lugar la prevención de la misma.<sup>1</sup> La importancia de detectar quién puede padecer lesión renal aguda radica en evitar complicaciones intrahospitalarias y el riesgo de padecer enfermedad renal crónica en un futuro, porque se ha observado que a mayor severidad de la lesión renal aguda, mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica.<sup>10</sup> Hasta el momento sabemos que los pacientes con lesión renal aguda adquirida en la comunidad tienen riesgo de 5.7 veces de progresar a enfermedad renal crónica<sup>21</sup> y en un estudio retrospectivo se encontró que la lesión renal aguda después de una cirugía abdominal aumentaba el riesgo 1.6 veces de recibir hemodiálisis y un decremento de 25% en la tasa de filtrado glomerular,<sup>22</sup> por lo que su prevención o intervención oportuna son importantes para evitar alteraciones crónicas de la función renal.

## CONCLUSIONES

La lesión renal aguda en el periodo posquirúrgico se ha relacionado con mal pronóstico, por lo que su identificación temprana es importante. Concluimos que la incidencia de lesión renal aguda en nuestra población sometida a apendicectomía es considerable y el control estricto de líquidos por lo menos las primeras 12 horas es indispensable para su detección oportuna. La medición de la diuresis media horaria cuatro horas después de la cirugía puede alertar en qué pacientes debemos reforzar la vigilancia del control de líquidos e iniciar una intervención oportuna. Se requieren estudios prospectivos que evalúen más factores de riesgo en cada tipo de cirugía abdominal para lograr un sistema de prevención de lesión renal aguda.

## REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;(Supl)2:1-138.

2. Golden D, Corbett J, Forni G. Peri-operative renal dysfunction: prevention and management. *Anaesthesia* 2016;71:51-57.
3. Bienholz A, Kribben A. Acute kidney injury: A clinical syndrome. *Internist (Berl)* 2016; DOI: 10.1007/s00108-016-0138-3.
4. Teixeira C, Rosario R, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: A retrospective cohort analysis. *Crit Care Res Pract* 2014. Article ID 122175. A.
5. Romagnoli S, Zagli G, Ticariardi G, et al. Post-operative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *J Crit Care* 2016;35:120-125.
6. Kim M, Brady J, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures. *Anesth Analg* 2014;119:1121-1132.
7. Demarchi A, De Almeida C, Ponce D, et al. Infra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail* 2014;36:557-561.
8. Pickering J, Endre Z. The definition and detection of acute kidney injury. *J Renal Inj Prev* 2014;3:21-25.
9. Bang J, Lee J, Oh J, et al. The influence of propofol and sevoflurane on acute kidney injury after colorectal surgery: A retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2016;123:363-370.
10. Anathhanam S, Lewington A. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb* 2013;43:323-328.
11. Brunelli S, Waikar S, Bateman B, et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *Am J Med* 2012;125:1195-1204.
12. Medve L, Gondos T. Epidemiology of postoperative acute kidney injury in Hungarian intensive care units: an exploratory analysis. *Ren Fail* 2012;34:1074-1078.
13. Long T, Helgason D, Helgadottir S, et al. Acute kidney injury after abdominal surgery: Incidence, risk factors, and outcome. *Anesth Analg* 2016;122:1912-1920.
14. Besen MB, Nunes A, García L, et al. Fluid electrolyte overload in critically ill patients: An overview. *World J Crit Care Med* 2015;4:116-129.
15. Onuigbo M, Agbasi N. "Quadruple whammy" A presentable newly described syndrome of post-operative AKI in CKD II and CKD III patients on combination "Triple whammy" medications: A Mayo Clinic Health System, Eau Claire, Wisconsin experience. *Nigerian J Clin Pract* 2014;17:649-654.
16. Lehner G, Forni L, Joannidis M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: Star struck lovers or strangers in the night? *Nephron* 2016; doi: 10.1159/000447979.
17. Choi HM, Kim SC, Kim MG, et al. Etiology and outcomes of anuria in acute kidney injury: a single center study. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:13-19.
18. Moreira RH, Camacho L, Nakamura G, et al. Serum cystatin C is a sensitive early marker for changes in the glomerular filtration rate in patients undergoing laparoscopic surgery. *Clinics* 2014;69:378-383.
19. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 2015;115:ii3-ii14.
20. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care* 2016;6:48.
21. Soto K, Campos P, Pinto I, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int* 2016;S0085-2538(16)30356-8. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.018.
22. Gameiro J, Briosa J, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis. *Clin Kidney J* 2016;9:192-200.

### 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.



## Crisis asmática grave asociada con infección viral

Herrera-García JC<sup>1</sup>, Arellano-Montellano EI<sup>1</sup>, Paulin-Prado P<sup>3</sup>, Hernández-Zenteno R<sup>3</sup>, Ramírez-Venegas A<sup>3</sup>, Caballero-López CG<sup>2</sup>, Jaramillo-Arellano LE<sup>4</sup>, Espinosa-Arellano A<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** 50% de las crisis asmáticas son desencadenadas por infecciones virales, su relación con parámetros clínicos no se ha descrito en los adultos.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de crisis asmáticas de acuerdo con el espectro viral y su asociación con características clínicas y mecánica respiratoria.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio clínico, prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con crisis asmática grave del 1 de diciembre de 2010 al 31 de diciembre de 2011. Se excluyeron los pacientes con sospecha de infección bacteriana. Se aplicó cuestionario de síntomas, se determinó panel viral por hisopado nasal, espirometría y estudios de laboratorio. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes.

**RESULTADOS:** se incluyeron en el estudio 100 pacientes. La edad promedio fue de  $39 \pm 14$  años, IMC  $27 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>, escala de Borg  $6.2 \pm 1.2$ , escala mMRC  $2.6 \pm 0.6$ , tiempo de los síntomas  $7 \pm 7$  días, FEV1 de  $42 \pm 14\%$ , oximetría de pulso  $88 \pm 3\%$  y estancia de  $4.5 \pm 1.7$  días. El 47% de los pacientes tenía rinitis alérgica. Se aisló virus en 36% (rinovirus 15% y coronavirus 6%). Al comparar la causa viral vs no viral, se observó que los pacientes eran menores en el primer grupo ( $36 \pm 13$  vs  $43 \pm 17$  años,  $p=0.014$ ); no hubo diferencia entre grado de obstrucción y síntomas. A mayor severidad del asma hubo más aislamientos de virus.

**CONCLUSIÓN:** las crisis asmáticas asociadas con virus respiratorios tienen comportamiento clínico similar al de las no asociadas. En los pacientes con menor edad y con comportamiento más grave se aíslan virus con más frecuencia.

**PALABRAS CLAVE:** crisis asmática, virus respiratorios, síntomas, aislamiento.

<sup>1</sup> Departamento de Asma y EPOC.

<sup>2</sup> Subdirección de Enseñanza.  
Hospital Universitario de Puebla.

<sup>3</sup> Departamento de Enfermedades Respiratorias Obstructivas Crónicas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla.

**Recibido:** 10 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. José Carlos Herrera García  
jchg10@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Paulin-Prado P, Hernández-Zenteno R y col. Crisis asmática grave asociada con infección viral. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):159-167.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):159-167.

## Severe asthmatic crisis related to viral infection.

Herrera-García JC<sup>1</sup>, Arellano-Montellano EI<sup>1</sup>, Paulin-Prado P<sup>3</sup>, Hernández-Zenteno R<sup>3</sup>, Ramírez-Venegas A<sup>3</sup>, Caballero-López CG<sup>2</sup>, Jaramillo-Arellano LE<sup>4</sup>, Espinosa-Arellano A<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** 50% of asthma attacks are triggered by viral infections; its relationship with clinical parameters has not been described in adults.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of asthma attacks according to viral spectrum and its association with clinical features and respiratory mechanics.

**MATERIAL AND METHOD:** A clinical, prospective and observational study with patients with severe asthma attended from December 1<sup>st</sup> 2010 to December 31<sup>st</sup> 2011. We excluded patients with suspected bacterial infection. Symptom questionnaire was applied, it was determined by nasal swab viral panel, spirometry and laboratory studies. Informed consent was obtained.

**RESULTS:** One hundred patients were included. Mean age was 39±14 years, BMI 27±4 kg/m<sup>2</sup>, Borg 6.2±1.2, mMRC 2.6±0.6, length of symptoms 7±7 days and FEV1 of 42±14%, pulse oximetry 88±3% and stay 4.5±1.7 days; 47% of patients had allergic rhinitis. Virus was isolated in 36% (15% rhinovirus and 6% coronavirus). Comparing the non-viral vs viral etiology, patients were younger (36±13 vs 43±17 years, p=0.014) there was no difference between the degree of obstruction and symptoms. A greater severity of asthma was related to more isolation.

**CONCLUSION:** Asthma attacks associated with respiratory viruses have similar clinical behavior to not associated ones. In younger patients with more severe behavior virus are isolated more frequently.

**KEYWORDS:** acute asthma; respiratory viruses; symptoms; isolation

<sup>1</sup> Departamento de Asma y EPOC.

<sup>2</sup> Subdirección de Enseñanza.  
Hospital Universitario de Puebla.

<sup>3</sup> Departamento de Enfermedades Respiratorias Obstructivas Crónicas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla.

### Correspondence

Dr. José Carlos Herrera García  
jchg10@yahoo.com.mx

## ANTECEDENTES

En la actualidad la crisis asmática es un problema de salud pública, es causa de morbilidad, mortalidad y altos costos en salud. Constituye la primera causa de atención en el servicio

de urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).<sup>1,2</sup> Desde hace varias décadas existen estudios basados en biología molecular que han determinado que los virus respiratorios son la mayor causa de exacerbación debido a la mayor facilidad de



aislamiento, aún costoso, aunado a múltiples factores, como los alérgenos, cambios estacionales y estrés.<sup>3</sup> En la población pediátrica se ha determinado incluso 80% de causa de exacerbación, mientras que en los adultos es de 50%.<sup>4</sup> El rinovirus se detecta cada vez más y continúan desarrollándose teorías acerca del mecanismo que contribuye a la inflamación de la vía aérea pequeña y altera la función pulmonar que está escasamente estudiada.<sup>4</sup> Existen antecedentes históricos desde 1988, Beasley y colaboradores describieron en un estudio de 31 pacientes asmáticos que 10% se asociaba con virus respiratorios y 36% con FEV1 menor de 60%.<sup>5</sup> Mientras que Sokhandan y su grupo, en su estudio de 33 pacientes asmáticos asociados con infección viral, describieron que sólo 50% de los pacientes tuvieron síntomas virales, con duración de los síntomas de 3.5 días, disnea en 100%, tos en 97%, fiebre en 15%, esputo en 50%, cefalea en 21%, rinorrea en 38%, odinofagia en 9%, otalgia en 3% y mialgias en 6%.<sup>5</sup> Se ha descrito que los virus más comunes en la población entre 16 y 60 años son: rinovirus, coronavirus, influenza A y B y para influenza, el efecto de la infección viral en la función pulmonar depende del origen del virus.<sup>6</sup> En México se han desarrollado estudios prospectivos en el INER; Ramírez y colaboradores, en un estudio de 85 pacientes, demostraron que en las crisis asmáticas asociadas con AH1N1 no había diferencias en su comportamiento clínico.<sup>7</sup> En 2010 Millán y colaboradores, en 90 pacientes, describieron que las crisis asmáticas se asociaron en 9% con AH1N1, en 9% con rinovirus, en 2% con influenza A y en 1% con adenovirus; observaron síntomas como dolor torácico en 57% y tos y expectoración en 63%.<sup>1</sup> De manera general, los virus respiratorios se han aislado por PCR como método óptimo descrito en varios estudios epidemiológicos.<sup>8,9</sup> El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, en conjunto con la Secretaría de Salud en México, describieron una escala de síntomas asociados con causa viral tomando en

relación la pandemia de AH1N1 de 2009 con el fin de unificar criterios de gravedad.<sup>10</sup> Sánchez y colaboradores, en 2010, describieron que la prevalencia de AH1N1 en pacientes asmáticos es de 14%.<sup>11</sup> Para optimizar el tratamiento en pacientes adultos, es necesario evaluar y documentar la incidencia de virus respiratorios en nuestra población y determinar la gravedad por medio de su comportamiento clínico basado en síntomas, pruebas de función pulmonar y su posible asociación con las escalas de disnea, concluyendo en la necesidad de su hospitalización o cuidado ambulatorio. Hasta el momento no existen estudios contundentes que demuestren el comportamiento clínico de los pacientes con crisis de asma asociada con virus respiratorios. Por ello decidimos revisar prospectivamente los pacientes hospitalizados en nuestro instituto en un periodo de un año con los siguientes objetivos: 1) describir las características clínicas de la crisis asmática asociada con virus respiratorios; 2) describir la prevalencia de virus respiratorios bajo un espectro viral por sistema de PCR (RespiFinder); 3) describir las características demográficas de los pacientes con crisis asmáticas asociadas o no con virus respiratorios; 4) describir la posible asociación de las características clínicas con una escala de síntomas, indicadores hospitalarios, estudios de laboratorio y mecánica respiratoria por espirometría.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico, prospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de crisis asmática grave que fueron admitidos en el INER en el Departamento de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas (Pabellón Clínico 5) del 1 de diciembre de 2010 al 31 de diciembre de 2011. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Instituto. Debido a la naturaleza prospectiva del estudio fue necesario obtener una carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión

fueron: 1) pacientes con diagnóstico de crisis asmática grave por criterios de ATS/GINA/BTS 2005-2009-2012 que ingresen al pabellón 5, con síntomas sugerentes de infección viral por escala de síntomas estandarizada por la CDC; 2) pacientes que acepten participar y firmen carta de consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con alta sospecha de infección bacteriana por expectoración mucopurulenta o purulenta e imagen radiológica anormal y que no firmaran el consentimiento informado.

Una vez confirmado el diagnóstico en el servicio de Urgencias, se realizó hisopado nasal para la determinación de espectro viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por medio de un sistema de amplificación en tiempo real (RespiFinder SMART 22<sup>®</sup>, en el que se aíslan 18 diferentes virus y 4 bacterias); el paciente se incluyó e ingresó a hospitalización bajo el tratamiento del médico del pabellón, posteriormente se realizó una segunda valoración por escala estandarizada de síntomas, características clínicas, de laboratorio y mecánica respiratoria y se incluyó de manera definitiva en la base de datos final con las siguientes variables a determinar: edad, sexo, tiempo de diagnóstico, comorbilidades, síntomas iniciales, existencia de síntomas por escala estandarizada, espirometría, grado de disnea por escala de Borg y mMRC, días de hospitalización y panel viral específico.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se describen mediante frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones entre grupos (viral vs no viral) se utilizó la prueba t de Student y variables categóricas con prueba de  $\chi^2$ . El valor de  $p < 0.05$  se estableció como estadísticamente significativo. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 14.

## RESULTADOS

Se identificaron 107 pacientes, de los que se excluyeron siete, tres tenían neumonía, uno bronquiectasias y tres enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los principales datos de los casos (n=100) se muestran en el Cuadro 1.

El porcentaje de aislamiento de virus fue de 36%, 15% rinovirus, 6% coronavirus, 4% adenovirus, 3% virus sincitial respiratorio (VSR), 2% para-influenza, 2% influenza AH3N2, 1% influenza AH1N1, 1% VSR y rinovirus, 1% coronavirus y rinovirus, 1% influenza B, que se distribuyeron en los diferentes meses del año (Cuadro 2). La edad promedio fue de  $38 \pm 14$  años, 66% de sexo femenino, 43% empleados y 38% amas de casa. De acuerdo con los criterios de GINA 2005, ATS 2009 y BTS 2012 se graduó la severidad del asma porque más de 95% de los pacientes recibían tratamiento con broncodilatador de corta acción con predominio de 63% intermitente, 12% leve persistente, 15% moderada persistente y 10% severa persistente. El tiempo de la última exacerbación tomando en cuenta la última visita a urgencias fue de  $11 \pm 19$  meses. El índice de masa corporal (IMC) fue de  $27.6 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, el síntoma inicial fue tos en 49%, disnea en 37% y sibilancias en 14%. El 65% había recibido un tipo de antibiótico previo a su ingreso, por escala de disnea, hubo  $6.2 \pm 1.2$  casos según la escala de Borg y  $2.6 \pm 0.6$  según la escala mMRC. El 63% no tuvo expectoración. La duración de los síntomas fue de  $6.7 \pm 7$  días. En mecánica respiratoria el promedio de la relación FEV1/FVC fue de  $55 \pm 14$  y FEV1  $42 \pm 14\%$ , la saturación por oximetría de pulso fue de  $57.8 \pm 9$  mmHg. Respecto a las comorbilidades, 47% tenía rinitis, 36% infección de las vías aéreas superiores y 28% enfermedad por reflujo gastroesofágico. Al comparar la causa viral vs no viral, los pacientes a los que se les aisló virus fueron menores ( $36 \pm 13$  vs  $43 \pm 17$  años,  $p = 0.014$ ), El sexo predominante fue el femenino en 66%, 56% con IMC mayor de 27; de acuerdo

**Cuadro 1.** Descripción general de los casos incluidos (n=100)

Variable	n=100 (%)
Edad	38±14 años
Sexo	
Mujeres	66 (66)
Hombres	34 (34%)
<b>Ocupación</b>	
Empleado	43 (43)
Ama de casa	38 (38)
Profesional	9 (9)
Estudiante	7 (7)
Desempleado	3 (3)
<b>Grado de severidad del asma</b>	
Intermitente	63 (63)
Leve persistente	12 (12)
Moderada persistente	15 (15)
Severa persistente	10 (10)
Última exacerbación	11±19 meses
<b>Índice de masa corporal</b>	
Menor de 27	44 (44)
Mayor de 27	56 (56)
Síntoma inicial	
Tos	49 (49)
Disnea	37 (37)
Sibilancias	14 (14)
<b>Duración de los síntomas</b>	
Menor de siete días	50 (50)
Mayor de siete días	50 (50)
<b>Escalas de disnea</b>	
<i>Borg</i>	
Menor de 7	38 (38)
Mayor de 7	62 (62)
<i>mMRC</i>	
Menor de 4	88 (88)
Mayor de 4	12 (12)
<b>Espirometría</b>	
Relación FEV1/FVC	55.7±14
FEV1	42±14
Mayor de 50	36 (36)
Menor de 50	64 (64)
<b>Estado de oxigenación</b>	
Oximetría de pulso	88±2
pO <sub>2</sub>	57.8±9

**Cuadro 2.** Distribución de los diferentes virus por porcentaje de aislamiento y su presencia en los diferentes meses del año

Aislamiento de virus	n=100 (%)	Meses del año
Sin virus	64 (64)	
<b>Con virus</b>	<b>36 (36)</b>	
Rinovirus	15 (41.6)	Feb-jun-ago-dic
Coronavirus	6 (16.7)	Agosto y dic
Adenovirus	4 (11.1)	Enero y junio
VSR	3 (8.3)	Enero-febrero
Influenza AH3N2	2 (5.5)	Enero-febrero
Parainfluenza	2 (5.5)	Enero-diciembre
Influenza AH1N1	1 (2.7)	Enero-febrero
VSR y rinovirus	1 (2.7)	Febrero-diciembre
Coronavirus y rinovirus	1 (2.7)	Noviembre-diciembre
Influenza B	1 (2.7)	Enero-febrero

con las escalas de disnea 62% tenía escala de Borg mayor de 7 y 88% escala mMRC menor de 4. El 50% de los pacientes tuvo síntomas menos de siete días y el 50% restante, más de siete días; no hubo diferencias entre los grupos respecto al aislamiento de virus por escalas de síntomas, grado de obstrucción y estado de oxigenación (Cuadro 3).

Respecto a la severidad del asma, se observó mayor aislamiento de virus en los pacientes que se clasificaron como más graves, primordialmente de comportamiento moderado y severo persistente con valor p estadísticamente significativo (p=0.001).

En la determinación por escala de síntomas, hubo 98% disnea, 96% tos, 82% rinorrea, 79% congestión nasal, 50% debilidad, 49% debilidad, 42% mialgias y artralgias, 37% expectoración, 32% malestar general, 12% fiebre y 10% alteraciones gastrointestinales (33% diarrea, 33% dolor abdominal, 34% vómito), como se muestra en la Figura 1. Al comparar los diferentes síntomas entre los grupos de aislamiento de virus y

**Cuadro 3.** Comparación de los casos incluidos entre aislamiento de virus y no virus

Variable	Virus aislado, n=36 (%)	Virus no aislado, n=64 (%)	p
Edad	36±14	43±17	0.014
<b>Sexo</b>			0.44
Femenino	23 (38.2)	43 (61.8)	
Masculino	13 (34.8)	21 (65.2)	
<b>IMC</b>			0.16
Menos de 27	13 (29.5)	31 (70.5)	
Más de 27	23 (41.1)	33 (58.9)	
<b>Síntoma inicial</b>			
Tos	15 (30.6)	34 (69.4)	0.28
Díscnea	17 (45.9)	20 (54.1)	0.28
Sibilancias	4 (28.5)	10 (71.4)	0.64
<b>Duración de los síntomas</b>			
Menos de siete días	18 (50)	32 (50)	0.82
Más de siete días	18 (50)	32 (50)	0.54
<b>Escalas de disnea</b>			
<i>Borg</i>			
Menos de 4	13 (34.2)	25 (65.8)	0.47
Mayor de 4	23 (37.1)	39 (62.9)	0.41
<i>mMRC</i>			
Menos de 7	33 (37.9)	54 (62)	0.21
Mayor de 7	3 (23)	10 (76.9)	0.31
<b>Mecánica respiratoria</b>			
<i>FEV1</i>			
Mayor de 50	12 (33.3)	24 (66.7)	0.58
Menor de 50	24 (37.5)	40 (62.5)	0.42
<b>Estado de oxigenación</b>			
pO2 menor de 60	16 (41)	23 (59)	0.26

no virus, se demostró que la odinofagia es un síntoma que afecta más a los pacientes a los que no se les aisló virus con p estadísticamente significativa ( $p=0.042$ ), los demás síntomas no demuestran diferencias entre los grupos. En los estudios de laboratorio se obtuvo: neutrófilos  $>6,500$  células en 74% ( $10,473\pm 1,035$  cel/mm<sup>3</sup>), linfocitos  $>1,500$  células 48% ( $1,323\pm 1,261$  cel/

mm<sup>3</sup>) y eosinófilos  $>300$  células 12% ( $230\pm 382$  cel/mm<sup>3</sup>), que no fueron significativos cuando se compararon con los grupos de aislamiento de virus vs no virus (Cuadro 4).

## DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que informa la frecuencia de virus respiratorios como causa de exacerbación del asma describiendo las características clínicas, síntomas, estudios de laboratorio y mecánica respiratoria. La frecuencia de aislamiento de virus (36%) es similar a la reportada en todo el mundo en comparación con países industrializados que cuentan con los recursos necesarios de aislamiento por PCR en tiempo real, lo que nos indica que es un factor importante en nuestro instituto por ser la principal urgencia respiratoria. La causa de la crisis asmática incluye diversos factores que son difíciles de separar, nuestro estudio demostró un porcentaje alto de sexo femenino, principalmente amas de casa, quienes están expuestas a constantes cambios bruscos de temperatura, polvos inorgánicos y son susceptibles de padecer inflamación de la vía aérea. La prevalencia más alta fue del rinovirus ya conocido en la bibliografía mundial en 15%, como segundo virus se reportó al coronavirus, que no se había reportado en más de 2% de los casos; en nuestro trabajo se aisló incluso en 6%, un dato importante a considerar en la causa viral y sobre todo en las estaciones del año que se reportó. La necesidad de valorar la severidad del asma por medio de su comportamiento se basó en el alto porcentaje de pacientes con tratamiento sólo con broncodilatador de corta acción y, como lo mencionan las guías GINA 2005, que bajo el contexto de panel de experto el paciente puede clasificarse por su comportamiento ya que no cuenta con el tratamiento óptimo de control que son los esteroides inhalados, que como se redactó, los pacientes no tenían tratamiento, esto es lo que no nos permitió valorarlos bajo la nomenclatura de paciente controlado. Esto podría

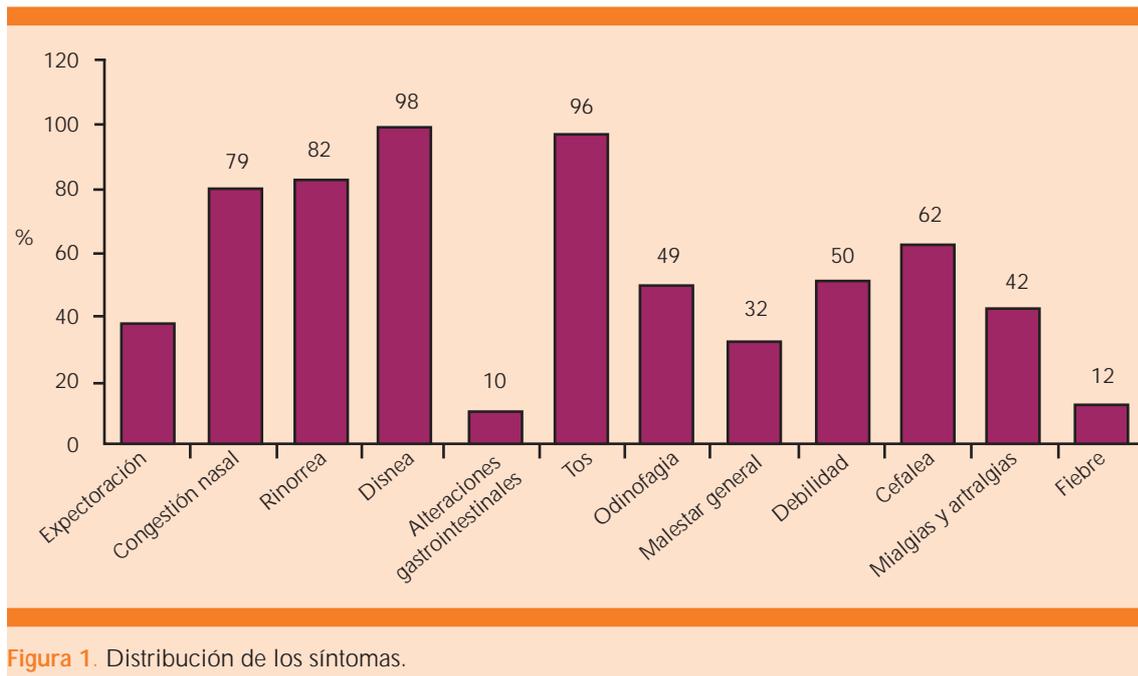


Figura 1. Distribución de los síntomas.

ser una limitante en nuestro estudio, por lo que sería necesario realizar un estudio de extensión que incluya pacientes con porcentajes más altos de seguimiento con esteroides inhalados; como se ha demostrado en varios estudios mexicanos, el alto costo del tratamiento es una limitante en el control del asma en la población de bajos recursos, como la que se atiende en el instituto; bajo estas normas, se observó que en los pacientes con comportamiento más grave como moderado a severo persistente se aislaba con más frecuencia el virus, lo que abre una hipótesis acerca de las circunstancias de carga viral, susceptibilidad genética o simplemente un hallazgo. La mayoría de los pacientes tenía sobrepeso, que se sabe es un factor contribuyente a padecer crisis. Los síntomas iniciales son la tríada clásica del asma, tomando en cuenta que los pacientes asmáticos tienen más tos que sibilancias, lo que es un dato importante en la exploración física, sólo 14% de los pacientes tenía sibilancias. Más de 65% de los pacientes que acudieron a Urgencias había ingerido previamente alguna clase de antibiótico, lo que habla de la idiosincrasia de

los pacientes y médicos que no conocen los medicamentos indicados para tratar la enfermedad en el primer nivel de atención. En las escalas de disnea se obtuvo una puntuación promedio de 6 de la escala de Borg porque los pacientes poco conocen la escala numérica, pero la mayoría coincide que tienen un grado alto de disnea perceptible, a diferencia de la escala mMRC, que se mantuvo en promedio de 2 a 3 como causa de disnea.

Las comorbilidades juegan un papel importante en el paciente asmático y la obesidad es un factor sumamente contribuyente; la mayoría de los pacientes tenía sobrepeso, casi 50% de los pacientes tenía síntomas de rinitis alérgica, que se ha subdiagnosticado y debe tomarse en cuenta rápidamente al momento de explorar un paciente con crisis asmática; hubo menor porcentaje de pacientes con reflujo gastroesofágico ya conocido en la bibliografía mundial, aunque la mayoría de los pacientes recibe medicamentos contra las agruras de manera indiscriminada. Respecto a los síntomas hubo un alto porcen-

**Cuadro 4.** Comparación por escala de síntomas, estudios de laboratorio y severidad del asma entre los grupos de aislamiento de virus y sin virus

Variable	Virus aislado, n (%)	Virus no aislado, n=64 (%)	p
<b>Clasificación por grado de severidad</b>			
Intermitente	17 (27)	46 (73)	0.22
Leve persistente	2 (16.7)	10 (83.3)	0.23
Moderada persistente	11 (73.3)	4 (26.7)	0.001
Severa persistente	6 (60)	4 (40)	0.001
<b>Escala de síntomas</b>			
Fiebre	5 (41.7)	7 (58.3)	0.445
Mialgias y artralgias	17 (40.5)	25 (59.5)	0.280
Cefalea	25 (40.3)	37 (59.7)	0.175
Debilidad	20 (40)	30 (60)	0.266
Malestar general	13 (26.5)	19 (59.4)	0.329
Odinofagia	13 (40.6)	36 (73.5)	0.042
Tos	34 (35.4)	62 (64.6)	0.455
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>			
Disnea	35 (35.7)	63 (64.3)	0.593
Rinorrea	31 (37.8)	51 (62.2)	0.302
Congestión nasal	28 (35.4)	51 (64.6)	0.507
Expectoración	14 (37.8)	23 (62.2)	0.467
<b>Estudios de laboratorio</b>			
Neutrófilos >6,500	26 (19.2)	48 (54.8)	0.32
Linfocitos >1,500	16 (7.6)	32 (40.4)	0.37
Eosinófilos >300	3 (3.6)	9 (8.4)	0.30

taje de disnea y tos, 82% de rinorrea y 79% de congestión nasal, lo que muestra la estrecha relación entre rinitis y asma, pero, como sabemos, son datos muy sugerentes de causa viral; además 50% de los pacientes tenía debilidad, 42% mialgias y artralgias, 37% expectoración de características hialinas y sólo 12% de la población padeció fiebre, un dato muy relevante en los pacientes no asmáticos con infecciones virales y un porcentaje mínimo de alteraciones gastrointestinales; este tipo de síntomas es más prevalente en la población asiática.

Cuando se compararon los grupos de virus y no virus, sólo se observó diferencia en la edad; es decir, se aislaron con más frecuencia virus en sujetos más jóvenes, lo que no indica una probable asociación con la respuesta inflamatoria *per se*, pero al comparar la escala de síntomas, no hubo diferencias significativas de aislamiento de virus, sólo la odinofagia afectó más a los pacientes en quienes no se aisló virus, lo que nos hace pensar que a los pacientes con este síntoma no sería pertinente tomar las muestras. En los estudios de laboratorio llamó la atención la gran cantidad de pacientes con neutrofilia, linfocitosis y eosinofilia, que no es compatible con las características virales de los pacientes no asmáticos, probablemente debido al tipo de respuesta inflamatoria que padece el paciente asmático.

## CONCLUSIÓN

El paciente asmático, ya sea con desencadenante viral o no viral, se comporta clínica y mecánicamente de manera muy similar; por lo que sólo ciertos pacientes asmáticos selectos son aptos para someterse a toma de muestra por PCR. No existen diferencias en cuanto al grado de obstrucción al flujo aéreo, los síntomas, la saturación y estudios de laboratorio que indiquen un factor determinante de aislamiento de virus como parte de su causa; deben tomarse en cuenta las diferentes comorbilidades y considerar la complejidad del estudio del paciente asmático.

## REFERENCIAS

1. Millán Rosas G, Sánchez Cabral O, Ramírez Venegas A, Ramírez Zenteno R. Microorganismos patógenos asociados causantes de exacerbación de asma en adultos. Tesis en Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 2010.
2. Stanković I, Ćirić Z, Radović M, et al. Asthma exacerbations and viruses: Acta Facultatis Medicinae Naissensis of the Faculty of Medicine, University of Niš, 2011;28:241-244.
3. Yet I, Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children: Chest 1991;100:1235-1238.



4. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:68S.
5. Sokhandan M, McFadden ER, Huang YT, Mazanec MB. The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults. *Chest* 1995;107-109.
6. Pelaia SG, Vatrella A, Gallelli L, Renda T, et al. Respiratory viruses and asthma: *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:10-14.
7. Ramírez Venegas A, Ramírez Zenteno R, Paulin Prado P. Características clínicas de la crisis de asma asociadas a sospecha de influenza: Póster presentado en Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. 2009.
8. Reijns M, Dingemans G, Klaassen CH, Meis JF, et al. RespiFinder a new multiparameter test to differentiate  
Ily identify fifteen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2008;46:1232-1240.
9. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1178-1187.
10. Substudy to ILI002: Ministry of Health and United States National Institute of Allergy and infectious Diseases: Severity Symptom grading scale for influenza infection and influenza-like illness: January 3, 2011.
11. Sánchez Cabral O, Rodríguez Barragán J, Ramírez Zenteno R y col. Prevalencia de la infección por el virus de influenza AH1N1 en pacientes con crisis asmática: Tesis en Universidad Nacional Autónoma de México por Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 2010.

#### 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.



## Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica

Vásquez-Revilla HR<sup>1</sup>, Rodríguez-Revilla E<sup>2</sup>, Raymundo-Aguilar CA<sup>3</sup>, Gaytán-Sánchez BM<sup>3</sup>, Terrazas-Luna V<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la población de pacientes que requiere cuidados intensivos por tiempo prologado se ha incrementado en las últimas décadas dando lugar a una nueva población de pacientes con enfermedad crítica crónica.

**OBJETIVO:** describir las características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio ambispectivo, observacional y descriptivo que incluyó los pacientes ingresados entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015. Se definió a los pacientes con enfermedad crítica crónica como aquéllos con ventilación mecánica prolongada definida como más de 21 días de ventilación mecánica por más de 6 horas al día. Los pacientes fueron seguidos hasta su egreso hospitalario o defunción.

**RESULTADOS:** se incluyeron 284 pacientes, la incidencia de enfermedad crítica crónica fue de 10%. En los pacientes con enfermedad crítica crónica la escala de APACHE II fue de  $19.4 \pm 9.7$  y sin enfermedad crítica crónica fue de  $15.94 \pm 8.6$  ( $p=0.044$ ), mientras que la escala SOFA en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica fue de  $8.7 \pm 2.6$  y  $7.01 \pm 4.4$ , respectivamente ( $p=0.007$ ). La media de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica fue de  $17.1 \pm 9.2$  y  $8 \pm 4.8$ , respectivamente ( $p=0.0000$ ). Los días de estancia hospitalaria fueron  $45.9 \pm 19.7$  y  $18.3 \pm 12.4$  en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). La mortalidad en la UCI fue de 18 y 28% en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). La mortalidad hospitalaria fue de 50 y 16% en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). Egresaron del hospital 32 y 56% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ).

**CONCLUSIONES:** la incidencia de enfermedad crítica crónica en nuestro estudio fue similar a la reportada en la bibliografía. La severidad de la enfermedad aguda al ingreso de acuerdo con las escalas SOFA y APACHE se relaciona con la aparición de enfermedad crítica crónica. Los pacientes con enfermedad crítica crónica tuvieron mayor estancia en la UCI, mayores días de sedación, así como mayor estancia y mortalidad hospitalarias.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad crítica crónica, unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica prolongada.

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>2</sup> Director médico.

<sup>3</sup> Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>4</sup> Asesor en investigación.

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO).

**Recibido:** 22 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Héctor Romeo Vásquez Revilla  
hromeo81@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Vásquez-Revilla HR, Rodríguez-Revilla E, Raymundo-Aguilar CA, Gaytán-Sánchez BM, Terrazas-Luna V. Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):168-176.



Med Int Méx. 2017 March;33(2):168-176.

## Epidemiological characteristics of patients with chronic critical illness.

Vásquez-Revilla HR<sup>1</sup>, Rodríguez-Revilla E<sup>2</sup>, Raymundo-Aguilar CA<sup>3</sup>, Gaytán-Sánchez BM<sup>3</sup>, Terrazas-Luna V<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Population of patients requiring intensive care for prolonged time has increased in recent decades resulting in a new population of patients with chronic critical illness (CCI).

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiologic characteristics of patients with chronic critical illness assisted at Regional Hospital of High Specialty of Oaxaca, Mexico.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, prospective, observational and descriptive study included patients admitted from January 1<sup>st</sup>, 2012 to December 31<sup>st</sup>, 2015. Patients with CCI were defined as those with prolonged mechanical ventilation defined as  $\geq 21$  days of ventilation for  $\geq 6$  hours/day. Patients were followed until hospital discharge or death.

**RESULTS:** 284 patients were included; the incidence of CCI was 10%. In patients with CCI the APACHE II score was  $19.4 \pm 9.7$  and without CCI was  $15.94 \pm 8.6$  ( $p=0.044$ ), while the SOFA scale in patients with CCI was  $8.7 \pm 2.6$  and without CCI  $7.01 \pm 4.4$  ( $p=0.007$ ). Days of ICU stay were  $17.1 \pm 9.2$  for patients with CCI and  $8 \pm 4.8$  without CCI ( $p=0.0000$ ). Days of hospital stay were  $45.9 \pm 19.7$  in patients with CCI and  $18.3 \pm 12.4$  in patients without CCI ( $p=0.0000$ ). ICU mortality was 18% in patients with CCI and 28% in patients without CCI ( $p=0.0000$ ). The hospital mortality was 50% in patients with CCI and 16% in patients without CCI ( $p=0.0000$ ). Discharged from hospital were 32% of patients with CCI and 56% of patients without CCI ( $p=0.0000$ ).

**CONCLUSIONS:** The incidence of CCI in our study was similar to that reported in the literature. Severity of acute disease income according to APACHE and SOFA scales was related to the development of CCI. Patients with chronic critical illness had higher ICU stay, more days sedation, longer hospital stays and increased hospital mortality.

**KEYWORDS:** chronic critical illness; intensive care units; prolonged mechanical ventilation

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>2</sup> Director médico.

<sup>3</sup> Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>4</sup> Asesor en investigación.  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO).

### Correspondence

Dr. Héctor Romeo Vásquez Revilla  
hromeo81@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El término enfermedad crítica crónica fue utilizado en 1985 por Girard y Raffin para referirse

a un grupo de pacientes que sobrevivieron a un episodio inicial de enfermedad crítica, pero permanecieron dependientes de la unidad de cuidados intensivos.<sup>1</sup> La definición de enferme-

dad crítica crónica sigue siendo difícil después de casi 30 años de investigaciones y experiencia clínica. El término enfermedad crítica crónica se utiliza para describir un grupo de pacientes que sobreviven a una enfermedad catastrófica o un procedimiento quirúrgico, pero con la necesidad de ventilación mecánica prolongada u otro tipo de cuidados intensivos y representa entre 5 y 10% de los pacientes que sobreviven a una enfermedad crítica.<sup>2-5</sup> En ellos las tasas de reingreso son altas, la mayoría siguen estando internados y menos de 12% están en su casa y funcionalmente independientes un año después de sobrevivir a la enfermedad aguda.<sup>6-10</sup> La transición entre una enfermedad aguda y una enfermedad crítica crónica es gradual, y no existe un punto de separación claro. El periodo de transición puede variar entre los pacientes con base en su estado premórbido y sus afecciones agudas. Algunas variables han identificado a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedad crítica crónica y de muerte durante el curso de una enfermedad aguda; destacan la edad mayor de 50 años, bajo recuento de plaquetas, necesidad de vasopresor y de diálisis.<sup>10-12</sup>

La insuficiencia respiratoria con dependencia de ventilación mecánica por tiempo prolongado se ha considerado la característica universal de los pacientes con enfermedad crítica crónica. En Estados Unidos se estima que entre 7 y 13% de los pacientes que reciben ventilación mecánica tradicional por distintas afecciones en la UCI serán pacientes que requerirán cuidados especiales para su retiro, con mayor morbilidad, costos y mortalidad.<sup>2,5</sup> Entre 30 y 53% de los pacientes con enfermedad crítica crónica son liberados de la ventilación mecánica.<sup>2</sup> El promedio de días para la liberación del respirador varía según la gravedad y el tipo de enfermedad o lesión, pero por lo general es de 16 a 37 días después de la intubación, muchos de los pacientes que no logran alcanzar la indepen-

dencia del ventilador antes de 60 días no lo hacen posteriormente.<sup>3,6</sup> Se ha propuesto a la práctica de la traqueostomía como un indicador indirecto de enfermedad crítica crónica, debido a que los médicos suelen optar por su realización cuando anticipan la necesidad de soporte ventilatorio prolongado.<sup>3,4,13,14</sup> La desventaja de esta definición es que hay gran variabilidad acerca de cuándo considerar su realización, por lo que muchos pacientes con ventilación prolongada en la UCI pueden ser ignorados por esta definición. Asimismo, la disponibilidad de las técnicas percutáneas para la práctica de la traqueostomía ha permitido realizarla de manera más temprana y frecuente, sin que sea exclusiva de los pacientes con ventilación prolongada. Por esta razón, la definición con base en los días de ventilación parece ser una forma más adecuada de describir a este tipo de pacientes.

En 2004, los participantes de la Conferencia del Consenso de la *National Association for Medical Direction of Respiratory Care* (NAMDRC), definieron la ventilación mecánica prolongada como más de 21 días consecutivos de ventilación mecánica por más de seis horas al día, también se utiliza para definir a los pacientes con enfermedad crítica crónica.<sup>12-17</sup> Esta definición es particularmente relevante en el sistema de salud estadounidense, sobre todo para las aseguradoras médicas, debido a que estos pacientes, posterior a la atención de un evento agudo, suelen ser trasladados a instalaciones especializadas para proporcionar cuidados por tiempo prolongado.<sup>18,19</sup>

Lo limitado de los datos disponibles en nuestro medio hace necesario conocer las características de esta población de pacientes. Nuestro objetivo fue describir las características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad crítica crónica atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.



## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo, efectuado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, que incluyó los pacientes ingresados entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015. Este estudio fue aprobado por los comités de ética y de investigación locales y se realizó bajo los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI durante el periodo de estudio que cumplieran con los criterios de inclusión. Los datos se recolectaron de dos maneras: para la parte retrospectiva se analizaron los expedientes clínicos electrónicos y para la parte prospectiva los datos se registraron durante la estancia de los pacientes. Los datos individuales de cada paciente se registraron en una hoja de recolección diseñada especialmente para el estudio y esta información se capturó en una base de datos electrónica. Se registraron datos con respecto a las características demográficas del paciente: género, edad, comorbilidades, diagnóstico de ingreso a la UCI y otros datos necesarios para calcular las escalas de pronóstico en las primeras 24 horas de admisión: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score* y *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score*; se registraron la existencia de sepsis al ingreso, el tipo de paciente (médico, quirúrgico urgente y quirúrgico programado), comorbilidades, días de ventilación mecánica, requerimientos de sedación, días de sedación, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria. Se definió a los pacientes con enfermedad crítica crónica como aquellos con ventilación mecánica prolongada, definida como más de 21 días de ventilación mecánica por más de 6 horas al día. Los pacientes fueron seguidos hasta su egreso hospitalario o defunción. Se excluyeron los pacientes con

expedientes clínicos incompletos, edad menor de 16 años, enfermedades neuromusculares (síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis) y pacientes sin ventilación mecánica o requerimiento menor a 48 horas.

El análisis de la información se realizó con estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Las variables numéricas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar y las nominales en porcentaje. Para la comparación entre los grupos se utilizó t de Student,  $\chi^2$  y prueba de Mann-Whitney. Un valor de  $p \leq 0.05$  se consideró significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete *Statistical Package for Social Science*, SPSS 15.0 para Windows, Chicago, III.).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 609 pacientes, 325 se excluyeron y 284 eran pacientes elegibles, 28 (10%) tenían criterios de enfermedad crítica crónica (21 o más días de ventilación mecánica por seis o más horas al día).

Se compararon las características de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica (Cuadro 1). La edad de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica fue de  $51.4 \pm 20.4$  y  $51.9 \pm 19.5$  años, respectivamente. Predominó el sexo masculino en ambos grupos: 61 y 54%, respectivamente (0.3269, OR=1.4). En los pacientes con enfermedad crítica crónica la escala APACHE II fue de  $19.4 \pm 9.7$  y sin enfermedad crítica crónica fue de  $15.94 \pm 8.6$  ( $p=0.044$ ), mientras que la escala SOFA en los pacientes con enfermedad crítica crónica fue de  $8.7 \pm 2.6$  y sin enfermedad crítica crónica de  $7.01 \pm 4.4$  ( $p=0.007$ ). Entre las comorbilidades, la hipertensión arterial afectó a 36 y 24% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.3594$ , OR=1.4), diabetes mellitus tipo 2 en 25 y 16% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica

	Con enfermedad crítica crónica n=28	Sin enfermedad crítica crónica n=256	p	Razón de momios
Edad (años)	51.4±20.4	51.9±19.5		
Hombres	17 (61%)	138 (54%)	0.3269	1.4
APACHE II	19.4±9.7	15.94±8.6	0.044	
SOFA	8.7±2.6	7.01±4.4	0.007	
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	10 (36%)	62 (24%)	0.3594	1.4
Diabetes mellitus tipo 2	7 (25%)	41 (16%)	0.3764	1.5
Insuficiencia renal crónica	3 (11%)	18 (7%)	0.5744	1.4
Insuficiencia cardíaca crónica	2 (7%)	13 (5%)	0.8695	1.1
Neumopatía crónica	1 (3.5%)	8 (3%)	0.2423	2.5
<b>Tipo de paciente</b>				
Médico	16 (57%)	113 (44%)	0.2488	1.6
Quirúrgico urgente	3 (11%)	79 (31%)	0.07	0.34
Quirúrgico programado	9 (32%)	64 (25%)	0.6776	1.2
Sepsis al ingreso	22 (78.5%)	192 (75%)	0.05	2.4
Días de ventilación	35.8±14.5	6.6±4.7	0.000	
Sedación	26 (93%)	224 (87.5%)	0.001	7.8
Días de sedación	13.7±10.3	4.2±3.3	0.000	
Días de estancia en UCI	17.1±9.2	8±4.8	0.000	
Días de estancia hospitalaria	45.9±19.7	18.3±12.4	0.000	
Mortalidad en UCI	5 (18%)	71 (28%)	0.7946	0.87
Mortalidad hospitalaria	14 (50%)	41 (16%)	0.000	7.4
Egreso hospitalario	9 (32%)	144 (56%)	0.001	

UCI: unidad de cuidados intensivos.

( $p=0.3594$ ,  $OR=1.5$ ), insuficiencia renal crónica en 11 y 7% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.5744$ ,  $OR=1.4$ ), insuficiencia cardíaca crónica en 7 y 5% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.8695$ ,  $OR=1.1$ ) y neumopatía crónica en 3.5 y 3% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $0.2423$ ,  $OR=2.5$ ). El tipo de paciente fue médico en 57 y 44% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.2488$ ,  $OR=1.6$ ), quirúrgico urgente en 11 y 7% de los pacientes con y sin enfermedad crítica

crónica, respectivamente ( $p=0.07$ ,  $OR=0.34$ ), quirúrgico programado en 32 y 25% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.6776$ ,  $OR=1.2$ ). Se documentó sepsis al ingreso en 78.5 y 75% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.05$ ,  $OR=2.4$ ). Requirieron sedación 93 y 87.5% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.001$ ,  $OR=7.8$ ). Los días de sedación fueron 13.7±10.3 en los pacientes con enfermedad crítica crónica y de 4.2±3.3 en los pacientes sin enfermedad crítica crónica ( $p=0.0000$ ). Los



días de ventilación mecánica fueron  $35.8 \pm 14.5$  y  $6.6 \pm 4.7$  en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). Los días de estancia en UCI fueron  $17.1 \pm 9.2$  y  $8 \pm 4.8$  en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). Los días de estancia hospitalaria fueron  $45.9 \pm 19.7$  y  $18.3 \pm 12.4$  en los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). La mortalidad en UCI fue de 18 y 28% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). La mortalidad hospitalaria fue de 50 y 16% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ). Egresaron del hospital 32 y 56% de los pacientes con y sin enfermedad crítica crónica, respectivamente ( $p=0.0000$ ).

Se compararon las características de los pacientes con enfermedad crítica crónica entre los que supervivieron y quienes no (Cuadro 2). La edad de los supervivientes fue de  $39.6 \pm 9.7$  años y de los no supervivientes de  $57.8 \pm 21.7$  años. El sexo masculino predominó en ambos grupos: 55.5% en los supervivientes y 63% en los no supervivientes ( $p=0.7000$ ). La escala APACHE II fue de  $13.1 \pm 2.1$  en los pacientes supervivientes y de  $22.4 \pm 10.5$  en los no supervivientes ( $p=0.001$ ), mientras que la escala SOFA fue de  $6.4 \pm 1.4$  en los supervivientes y de  $9.7 \pm 2.4$  en los no supervivientes ( $p=0.001$ ). Entre las comorbilidades, la hipertensión arterial afectó a 33% de los pacientes supervivientes y a 37% de los no supervivientes ( $p=0.8564$ ,  $OR=1.16$ ), diabetes mellitus tipo 2 en 11 y 31.5% de los supervivientes y no supervivientes, respectivamente ( $p=0.243$ ,  $OR=3.6$ ), no se observó insuficiencia renal crónica en los pacientes supervivientes y afectó a 16% de los no supervivientes ( $p=0.207$ ), tampoco se documentó insuficiencia cardíaca crónica en los pacientes supervivientes, mientras que en los no supervivientes se observó en 10.5% ( $p=0.312$ ), la neumopatía crónica afectó a 11 y 5% de los supervivientes y no supervivientes, respectivamente ( $p=0.575$ ). En cuanto al

tipo de pacientes, los médicos representaron 89 y 42% de los supervivientes y no supervivientes; no hubo pacientes quirúrgicos urgentes en el grupo de supervivientes y en el grupo de no supervivientes representaron 16%; los quirúrgicos programados representaron 11 y 79% de los pacientes supervivientes y no supervivientes, respectivamente ( $p=0.019$ ,  $OR=11$ ). La sepsis se documentó al ingreso en 78 y 79% de los supervivientes y no supervivientes, respectivamente ( $p=0.9438$ ,  $OR=1$ ).

## DISCUSIÓN

Diversos estudios reportan que entre 5 y 10% de los pacientes que requieren ventilación mecánica por alguna condición aguda padecerán enfermedad crítica crónica.<sup>2-5</sup> Con la definición de la Conferencia del Consenso de la NAM-DRC de ventilación mecánica prolongada de los pacientes críticos crónicos, nuestro estudio arrojó incidencia de 10% de enfermedad crítica crónica, lo que es similar a lo comunicado por Loss y su grupo,<sup>20</sup> quienes realizaron un estudio multicéntrico en pacientes admitidos en cuatro unidades de cuidados intensivos en Brasil y encontraron incidencia de 10%, y a lo reportado por Boniatti y colaboradores,<sup>21</sup> que realizaron un estudio retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos, también en Brasil, y observaron incidencia de 11%, pero mayor a lo mencionado por Lone y su grupo<sup>22</sup> en un estudio retrospectivo que utilizó los registros de ingreso de tres unidades de cuidados intensivos del Reino Unido y reveló incidencia de 6% de los pacientes con ventilación mecánica admitidos a la UCI. En todos estos estudios se consideró el criterio de 21 o más días consecutivos de ventilación mecánica por seis o más horas al día. Otros estudios, como el realizado por Estenssoro y colaboradores<sup>23</sup> en pacientes admitidos en la UCI de un hospital universitario en Argentina, utilizaron la práctica de traqueostomía para continuar la ventilación mecánica para definir enfermedad crítica crónica, y reportaron incidencia de 12%.

**Cuadro 2.** Características de los pacientes con enfermedad crítica crónica supervivientes y no supervivientes

	Supervivientes n=9	No supervivientes n=19	p	OR
Edad (años)	39.6±9.7	57.8±21.7	0.7005	1.3
Hombres	5 (55.5%)	12 (63%)		
APACHE II	13.1±2.1	22.4±10.5	0.001	
SOFA	6.4±1.4	9.7±2.4	0.001	
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	3 (33%)	7 (37%)	0.8564	
Diabetes mellitus tipo 2	1 (11%)	6 (31.5%)	0.243	
Insuficiencia renal crónica	0	3 (16%)	0.207	
Insuficiencia cardíaca crónica	0	2 (10.5%)	0.312	
Neumopatía crónica	1 (11%)	1 (5%)	0.575	
<b>Tipo de paciente</b>				
Médico	8 (89%)	8 (42%)		
Quirúrgico	1 (11%)	11 (58%)	0.019	11
Sepsis al ingreso	7 (78%)	15 (79%)	0.9438	1

En nuestro estudio los pacientes que padecieron enfermedad crítica crónica tuvieron mayor severidad de la enfermedad aguda al momento de su admisión a la UCI, demostrado por las escalas APACHE II ( $p=0.044$ ) y SOFA ( $p=0.007$ ).<sup>1,3,6,7</sup> Esto es consistente con lo reportado en la bibliografía en la que las escalas de severidad se han identificado como factores de predicción de ventilación mecánica prolongada. Sin embargo, estas escalas no están diseñadas para identificar los pacientes con riesgo de padecer enfermedad crítica crónica de manera temprana. En 2008, Carson y su grupo<sup>24</sup> desarrollaron el ProVent score (necesidad de vasopresor, hemodiálisis, trombocitopenia y edad mayor de 50 años) para predecir la mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica prolongada.

En algunos estudios las comorbilidades se han descrito como factor de riesgo de enfermedad crítica crónica,<sup>6-9</sup> lo que no fue consistente con nuestro estudio en el que las enfermedades crónicas preexistentes no se asociaron con la aparición de enfermedad crítica crónica. Por

el contrario, Estenssoro y su grupo<sup>23</sup> reportaron que los pacientes con menor número de comorbilidades tienen mayor probabilidad de padecer enfermedad crítica crónica, esto debido a que tienen mayor reserva fisiológica que les permite sobrevivir mayor tiempo y padecer enfermedad crítica crónica con todas las complicaciones que esto implica. Aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0.2423$ ), los pacientes con neumopatía crónica tuvieron 2.5 veces más riesgo de padecer enfermedad crítica crónica en comparación con los pacientes sin neumopatía. Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes médicos, quirúrgicos urgentes y quirúrgicos programados, a diferencia de otros estudios que refieren que en los pacientes cuyo ingreso fue médico como factor de pronóstico adverso la prevalencia de enfermedad crítica crónica es mayor.<sup>25,26</sup>

La sepsis en los pacientes con enfermedad crítica crónica fue significativa en nuestro estudio, en ambos grupos más 70% de los pacientes



tuvo sepsis a su ingreso a la UCI, lo que puede ser un factor que influyó en la alta mortalidad. Como era de esperarse, los días de ventilación mecánica fueron mayores en los pacientes con enfermedad crítica crónica con significación estadística. De igual manera, en los pacientes con enfermedad crítica crónica los requerimientos de sedación, los días de sedación, los días de estancia en la UCI y los días de hospitalización fueron mayores en los pacientes con enfermedad crítica crónica, con significación estadística.

La mortalidad en la UCI fue menor en los pacientes con enfermedad crítica crónica (18 vs 28%,  $p=0.7946$ ). Sin embargo, la mortalidad se incrementó en los pacientes con enfermedad crítica crónica una vez que fueron egresados a sala general (50 vs 16%,  $p=0.0000$ ). Esto pudiera deberse a que la mayoría de estos pacientes egresan de la UCI una vez que se considera que entraron a una fase de cronicidad en la que ya no se benefician con el tratamiento intensivo. En las salas de hospitalización el monitoreo y la frecuencia de los cuidados disminuyen e incluso se limitan las maniobras de reanimación, por lo que se incrementa la mortalidad. En nuestro estudio 32% de los pacientes egresaron del hospital, desafortunadamente no fue posible determinar cuántos de estos pacientes fueron dados de alta y cuántos fueron transferidos a otras unidades de segundo nivel para continuar su atención, debido a que se estima que menos de 12% de estos pacientes egresan a su casa y son funcionalmente independientes después de un año de sobrevivir a una enfermedad aguda.<sup>1,2</sup>

A la admisión, los pacientes con enfermedad crítica crónica que no supervivieron tuvieron mayor severidad de la enfermedad aguda que los pacientes con enfermedad crítica crónica que supervivieron. La existencia de comorbilidades y sepsis al ingreso no fue significativa. En cuanto al tipo de pacientes, cuando se compararon ambos grupos de pacientes quirúrgicos

(programados y urgentes), éstos tuvieron 11 veces más riesgo de fallecer que los pacientes médicos ( $p=0.019$ ).

## CONCLUSIONES

La incidencia de enfermedad crítica crónica en nuestro estudio fue similar a la reportada en la bibliografía usando el criterio de 21 o más días de ventilación mecánica por seis o más horas al día para definirla. La severidad de la enfermedad aguda al ingreso de acuerdo con las escalas SOFA y APACHE se relaciona con la aparición de enfermedad crítica crónica. La existencia de comorbilidades al ingreso no se relacionó con la aparición de enfermedad crítica crónica. Los enfermos críticos crónicos tuvieron estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos, más días de sedación, así como mayor estancia y mortalidad hospitalarias. Los pacientes con enfermedad crítica crónica quirúrgicos tuvieron mayor riesgo de fallecer. Es necesario dar mayor seguimiento a esta población de pacientes con enfermedad crítica crónica posterior a su egreso de la unidad de cuidados intensivos.

## REFERENCIAS

1. Nelson J, Cox C, Hope A, Carson S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:446-454.
2. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:2.
3. MacIntyre N. Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care* 2012;57:1021-1027.
4. Cox C. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care* 2012;57:859-864.
5. Céspedes J, Vargas A, De Barbieri G, Daccarett C, et al. Retiro de ventilación mecánica prolongada. Experiencia de seis años con la aplicación de protocolo especializado. *Rev Chil Med Intensiva* 2010;25:7-14.
6. Wiencek C, Winkelmann C. Chronic critical illness. Prevalence, profile, and Pathophysiology. *AACN Advanced Critical Care* 2010;21:44-61.
7. Carson S. Definitions and epidemiology of the chronic critically ill. *Respir Care* 2012;57:848-856.
8. El-Khatib M, Bou-Khalil P. Clinical review: liberation from mechanical ventilation. *Crit Care* 2008;12:221.

9. Carson S, Cox C, Holmes G, Hoard A, Carey T. The changing epidemiology of mechanical ventilation: a population-based study. *J Int Care Med* 2002;18:461-476.
10. Scheinhorn D, Chao D, Stearn-Hassenpflug M. Liberation from prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2002;18:569-595.
11. Mechanick J, Brett E. Nutrition support of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:597-618.
12. Mechanick J, Berger M. Convergent evidence and opinion on intensive metabolic support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:144-146.
13. Cabrera M. Infections and the compromised immune status in the chronically critically ill patient: prevention strategies. *Respir Care* 2012;57:979-990.
14. Lorin S, Nierman D. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002;18:553-568.
15. Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respir Care* 2012;57:933-944.
16. Carrillo R, Carvajal R, Villaseñor P. La etapa terminal de la vida en la unidad de terapia intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit* 2004;8:173-191.
17. Nelson J. Palliative care of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;10:659-681.
18. Carson S, Bach P. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-476.
19. Donahoe M. Current venues of care and related for the chronically critically ill. *Respir Care* 2012;57:867-886.
20. Loss SH et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:26-35.
21. Boniatti MM et al. Mortality in chronically critically ill patients: expanding the use of the ProVent score. *J Crit Care* 2015;30:1039-1042.
22. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care* 2011;15:R102.
23. Estenssoro E, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2006;10:R89.
24. Carson SS, Garret J, Hanson LC, Lanier J, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2008;36:2061-2069.
25. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, et al. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2012;40:1171-1176.
26. Leroy G, Devos P, Lambiotte F, Thévenin D, Leroy O. One-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation: multicenter evaluation of the ProVent score. *Crit Care* 2014;18:R155.

### 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.



## Calidad de vida en hemodiálisis y diálisis peritoneal tras cuatro años de tratamiento

López y López LR<sup>1</sup>, Baca-Córdova A<sup>1</sup>, Guzmán-Ramírez PM<sup>1</sup>, Ángeles-Acuña A<sup>1</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, Lázaro-Figueroa J<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>3</sup>, Alba-Rangel DL<sup>3</sup>, Terán-González JO<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la hemodiálisis y diálisis peritoneal corrigen algunos síntomas del paciente provocando cambios en el estilo de vida. Hay estudios que demuestran mejor calidad de vida con diálisis peritoneal comparada con hemodiálisis. La escala *Kidney Disease Quality of Life* (KDQOL SF 36) evalúa adecuadamente la calidad de vida.

**OBJETIVO:** demostrar mayor puntaje en la escala de calidad de vida en pacientes con diálisis peritoneal por más de cuatro años comparados con pacientes en hemodiálisis.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, transversal, descriptivo y multicéntrico, realizado del 1 de abril al 31 de mayo de 2016. Se utilizó la escala KDQOL SF 36 en pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis en el Hospital Central Norte y Regional Poza Rica. Los resultados se compararon con t de Student y  $\chi^2$ .

**RESULTADOS:** se observaron efectos mentales en 39.5% del grupo de diálisis peritoneal vs 47% en hemodiálisis, p 0.05; efectos físicos en 34% de diálisis peritoneal vs 35% en hemodiálisis, p 0.758; carga de la enfermedad renal en 27% en diálisis peritoneal vs 46% en hemodiálisis, p 0.03; efectos de la enfermedad renal en 61% en diálisis peritoneal vs 55% en hemodiálisis, p 0.391; síntomas en 71% en diálisis peritoneal vs 71% en hemodiálisis, p 0.893.

**CONCLUSIONES:** en pacientes con diálisis peritoneal el puntaje es mejor que en pacientes en hemodiálisis en cuanto a efectos de la enfermedad renal. También se observó menor puntaje en pacientes en diálisis peritoneal vs hemodiálisis en carga de la enfermedad renal, área de efectos mentales, efectos físicos y área de síntomas, sin diferencia estadística. Tampoco hubo diferencia significativa en diálisis a largo plazo (más de cuatro años) entre ambos grupos. Por tanto, el médico y el paciente deben encontrar la modalidad de diálisis que se ajuste mejor a sus necesidades y estilo de vida.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad renal crónica terminal, diálisis peritoneal, hemodiálisis, calidad de vida.

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

<sup>2</sup> Adscrito al Departamento de Nefrología.

<sup>3</sup> Adscrito el Departamento de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Director.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Luis Raúl López y López  
luis\_raulmt@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

López y López LR, Baca-Córdova A, Guzmán-Ramírez PM, Ángeles-Acuña A y col. Calidad de vida en hemodiálisis y diálisis peritoneal tras cuatro años de tratamiento. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):177-184.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):177-184.

## Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis after four years of treatment.

López y López LR<sup>1</sup>, Baca-Córdova A<sup>1</sup>, Guzmán-Ramírez PM<sup>1</sup>, Ángeles-Acuña A<sup>1</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, Lázaro-Figueroa J<sup>2</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>3</sup>, Alba-Rangel DL<sup>3</sup>, Terán-González JO<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) correct some patient symptoms causing changes in the lifestyle. Studies show improved quality of life in PD compared with HD. The scale Kidney Disease Quality of Life (KDQOL SF 36) adequately assesses the quality of life.

**OBJECTIVE:** To show higher scores on the scale of quality of life of patients with peritoneal dialysis (PD) for more than 4 years compared to patients on hemodialysis (HD).

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, transversal, descriptive, multicenter study, performed from April 1<sup>st</sup> to May 31<sup>st</sup>, 2016. The KDQOL SF 36 scale was used in PD or HD patients in North Central Hospital and Poza Rica Regional Hospital, Mexico. The results were compared with t-Student and  $\chi^2$ .

**RESULTS:** Mental effects in the group of PD 39.5% vs 47% in HD, p 0.05; physical effects on DP 34% vs 35% in HD, p 0.758; burden of kidney disease on PD 27% vs 46% in HD, p 0.03; effects of kidney disease in PD 61% vs 55% in HD, p 0.391; symptoms in PD 71% vs 71% in HD, p 0.893.

**CONCLUSIONS:** Peritoneal dialysis has better score than hemodialysis on effects of kidney disease; PD with lower score than HD in burden of kidney disease, mental effects area; in physical effects, symptoms area with no statistical difference. No significant difference in long-term dialysis (>4 years) between both groups. Therefore, the physician and patient should find dialysis modality that best fits their needs and lifestyle adjustment.

**KEYWORDS:** chronic kidney disease; peritoneal dialysis; hemodialysis; quality of life

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

<sup>2</sup> Adscrito al Departamento de Nefrología.

<sup>3</sup> Adscrito el Departamento de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Director del Hospital.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Luis Raúl López y López  
luis\_raulmt@yahoo.com.mx

## ANTECEDENTES

La calidad de vida es un concepto construido a partir de múltiples facetas de la vida y situaciones

del paciente que se agrupan en torno a varias dimensiones: funcionamiento físico y social, estado emocional, dolor, carga de la enfermedad renal, efectos de la enfermedad renal, función



sexual, que repercuten en la productividad laboral y las actividades de la vida diaria.<sup>1,2</sup>

En la enfermedad renal crónica se produce deterioro de la calidad de vida de los pacientes, que está relacionada con factores demográficos (edad, sexo, nivel de educación, situación económica),<sup>3,4</sup> con las complicaciones de la enfermedad renal crónica (anemia, malnutrición), con las enfermedades que la causan (hipertensión, diabetes, etc.) o con el propio deterioro de la función renal.<sup>5,6</sup>

En México la tasa anual de pacientes en diálisis es de 154.6 por millón de habitantes. Con tratamiento crónico (cuatro años o más) la calidad de vida varía con base en la funcionalidad de los pacientes, con aparentemente mayor repercusión con hemodiálisis, aunque pocos estudios señalan esta diferencia.<sup>4,5,7</sup>

Este puntaje de calidad de vida es de gran importancia para evaluar el tiempo de diálisis como factor que modifique la calidad de vida, así como otras variables relacionadas. La escala *Kidney Disease Quality of Life* (KDQOL SF 36) evalúa adecuadamente la calidad de vida.<sup>8,9</sup>

La hemodiálisis y diálisis peritoneal corrigen algunos síntomas del paciente provocando cambios en el estilo de vida.<sup>10</sup> Hay estudios que demuestran mejor calidad de vida con diálisis peritoneal en comparación con la hemodiálisis.<sup>7</sup> El objetivo general de este estudio es demostrar que hay mayor puntaje en la escala de calidad de vida de los pacientes con diálisis peritoneal por más de cuatro años, en comparación con los pacientes en hemodiálisis. Los objetivos específicos son: 1) conocer los factores sociodemográficos asociados con la calidad de vida, 2) comparar el puntaje de cada ámbito analizado entre las dos modalidades de sustitución renal.

La hipótesis nula  $H_0$  fue: la calidad de vida en pacientes con diálisis peritoneal no es mejor que

la de los pacientes en hemodiálisis con más de cuatro años. La hipótesis alterna  $H_a$  fue: la calidad de vida en pacientes con diálisis peritoneal es mejor que la de los pacientes en hemodiálisis con más de cuatro años de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, descriptivo, multicéntrico, analítico, efectuado del 1 de abril al 31 de mayo de 2016, para demostrar que hay mayor puntaje en la escala de calidad de vida de los pacientes con diálisis peritoneal por más de cuatro años en comparación con los pacientes en hemodiálisis.

La población estudiada consistió en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis o diálisis peritoneal, los pacientes en hemodiálisis acudían tres veces a la semana con tres horas de sesión, los pacientes en diálisis peritoneal estaban con diálisis funcional, tenían más de 18 años de edad; ambos grupos tenían más de cuatro años en su modalidad de diálisis.

Se excluyeron los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión, con peritonitis, cáncer, hospitalizados por causas diferentes a diálisis peritoneal intermitente.

Este protocolo de estudio fue presentado y aprobado por el comité de investigación del Hospital Central Norte de PEMEX. Los pacientes del estudio fueron informados de los objetivos del mismo y aceptaron participar voluntariamente por medio de la firma del consentimiento informado.

Se usó una escala validada para la recolección de datos para la calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, asimismo se recolectó información de variables sociodemográficas que incluyen: edad, género, categoría laboral, estado civil, comorbilidades, tiempo de diálisis. La escala *The Kidney Disease Quality*

*of Life* (KDQOL™), desarrollada por el grupo de trabajo de calidad de vida para la enfermedad renal y validada al idioma español se usó para medir la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en el periodo comprendido del 1 de abril al 31 de mayo de 2016.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS v22.0. La media, mediana, valores mínimos, máximos y desviaciones estándar se usaron para describir las variables cuantitativas, se elaboraron tablas y gráficas con los resultados basados en el objetivo general y específico para determinar la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La comparación entre los dos grupos se realizó usando la t de Student para las variables independientes. La prueba  $\chi^2$  se usó para la homogeneidad de la distribución. La significación estadística se atribuyó para diferencias con valor de p menor a 5% ( $p < 0.05$ ).

El Cuadro 1 muestra la operacionalización de variables.

La información de las encuestas realizadas se transcribió al programa Microsoft Excel y se convirtió a porcentajes usando el programa de puntaje KDQOL-SFTM versión 1.3. La información de identificación de los pacientes y variables sociodemográficas se integró en hojas de cálculo de Microsoft Excel.

## RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes de los que 58 se excluyeron del estudio debido a que se negaron a contestar el cuestionario, no tenían más de cuatro años en su modalidad de diálisis o no cumplían los criterios de inclusión, por lo que

quedaron 25 pacientes en hemodiálisis y 17 en diálisis peritoneal.

En las variables de la escala KDQOL-SF 36 se encontraron los siguientes datos estadísticos entre los pacientes con diálisis peritoneal y hemodiálisis:

Efectos mentales en 39.5 y 47% de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, respectivamente, con un porcentaje que indica mejor calidad de vida para los pacientes en hemodiálisis, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Efectos físicos en 34 y 35% de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, respectivamente,  $p < 0.758$ . Enfermedad del riñón en 27 y 46% de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, respectivamente, con porcentaje que indica mejor calidad de vida para los pacientes en hemodiálisis, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.03$ ). Efectos de la enfermedad renal en 61 y 55% de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, respectivamente,  $p < 0.391$ . Síntomas en 71% en ambos grupos (diálisis peritoneal y hemodiálisis,  $p < 0.893$ ). Figura 1

Los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis tuvieron edad media de  $70.29 \pm 9.21$  y  $63.48 \pm 12.51$  años, respectivamente. Los pacientes se dividieron en tres grupos con base en su edad: 18-40 años, 41-60 años y 60 años o más (Figura 2).

En relación con el género, 65 y 60% de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, respectivamente, fueron hombres.

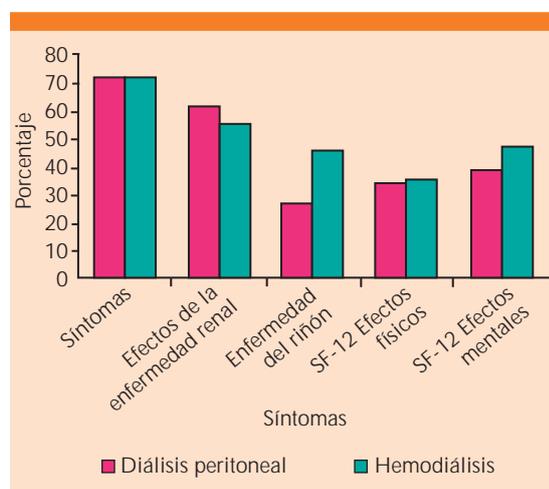
El número de pacientes casados fue significativamente mayor en el grupo de diálisis peritoneal (82%) que en el de hemodiálisis (76%). Figura 3

En relación con las comorbilidades como causa de nefropatía, la comorbilidad predominante en los pacientes con hemodiálisis fue

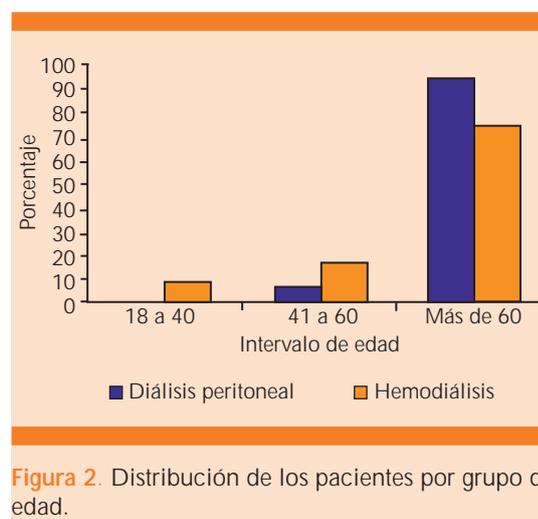


**Cuadro 1.** Operacionalización de variables

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Calidad de vida	La percepción de la persona, del efecto que tiene la enfermedad, tratamiento o ambos en su capacidad para vivir una vida satisfactoria	Puntaje de encuesta KDQOL 36 aplicada a pacientes con terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Ítems 1-12: SF-12 obtiene dos puntajes generales: el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS). Ítems 13-16: carga de la enfermedad renal (k=4). Ítems 17-28: síntomas/problemas (k=12). Ítems 29-36: efectos de la enfermedad renal (k=8). Las puntuaciones para cada dimensión varían de 0 a 100, de manera que puntajes más altos representan mejor calidad de vida
Categoría laboral	Ingresos económicos obtenidos de un individuo	Se da lugar a nivel económico dependiendo del nivel laboral en PEMEX	Cualitativa nominal	Nivel socio económico bajo: 1-18 Nivel socioeconómico medio: 18-35 Nivel socioeconómico alto: más de 35
Grupo de edad	Tiempo que una persona ha vivido	Estratificación de los pacientes de acuerdo con los años de vida al momento de la evaluación	Cuantitativa discreta	a) 18-40 años b) 41-60 años c) Más de 60 años
Nivel de educación	El avance educativo que tenga una persona	Estratificación de los pacientes de acuerdo con la escolaridad de la persona	Cualitativa nominal	Analfabeta Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino



**Figura 1.** Resultados de la escala KDQOL-SF 36.



**Figura 2.** Distribución de los pacientes por grupo de edad.

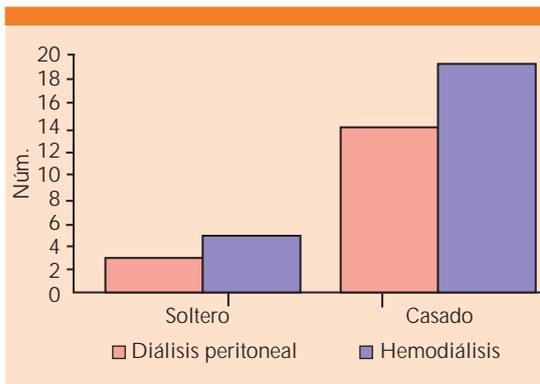


Figura 3. Distribución de los pacientes por estado civil.

la nefropatía diabética (52%), seguida de la nefroangioesclerosis (28%); en los pacientes en diálisis peritoneal la comorbilidad predominante fue muy similar (nefropatía diabética: 71% seguida de la nefroangioesclerosis: 18%). Figura 4

Más de la mitad de los pacientes (76.5%) en diálisis peritoneal tenía categoría laboral media, en los pacientes en hemodiálisis aproximadamente la mitad de los pacientes (48%) tenía categoría laboral baja y la otra mitad, categoría laboral media (52%). Ambos grupos de pacientes tenían vivienda hecha de ladrillos.

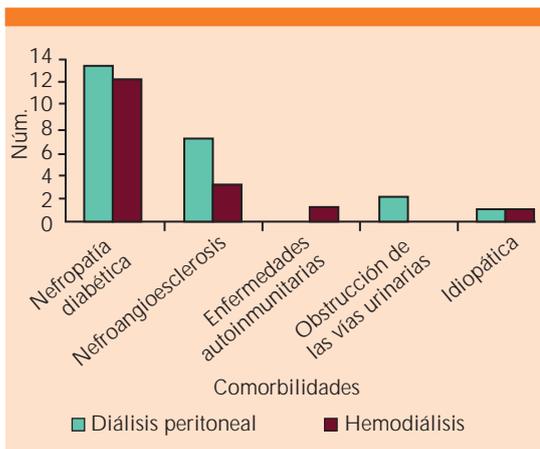


Figura 4. Comorbilidades como causa de nefropatía.

En términos de nivel de educación, el porcentaje de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis que completaron educación primaria y secundaria fue de 76.5 y 64%, respectivamente (Figura 5).

### DISCUSIÓN

En los efectos de la enfermedad renal la diálisis peritoneal tiene mejor puntaje en calidad de vida (61%) en relación con la hemodiálisis (55%); existen estudios que muestran que los pacientes en diálisis peritoneal tienen mejor calidad de vida en esta área debido a su mejor capacidad de viajar, menos gastos financieros, mayor facilidad de acceso a diálisis,<sup>9</sup> aunque en este estudio esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.391). En la carga de la enfermedad renal algunos estudios han demostrado que los pacientes en diálisis peritoneal tienen mayor puntaje en la calidad de vida en este aspecto.<sup>11-13</sup> En este estudio los pacientes en diálisis peritoneal tuvieron menor puntaje (27%) en comparación con los pacientes en hemodiálisis (46%), con diferencia estadísticamente significativa (p 0.03). En el área de efectos mentales los pacientes en diálisis peritoneal tuvieron menor puntaje (39.5%) en relación con los pacientes en hemodiálisis (47%),

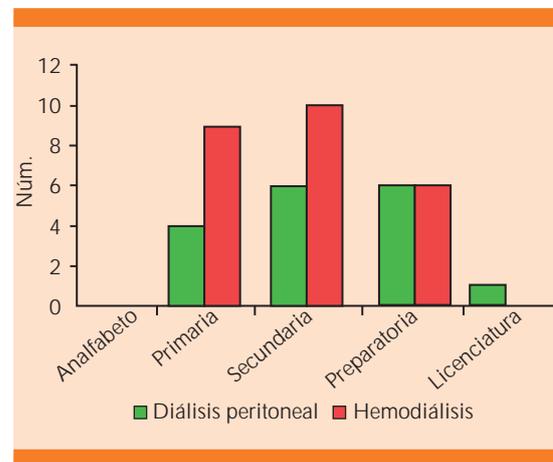


Figura 5. Distribución de los pacientes por escolaridad.



con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En otros estudios se encontró que una de las causas de esta diferencia se relaciona con mejor capacidad para dormir, porque los pacientes en diálisis peritoneal que tienen líquido en la cavidad potencialmente tienen más problemas para dormir.<sup>9</sup> En el área de efectos físicos se encontró un puntaje de 34% en pacientes en diálisis peritoneal mientras que en hemodiálisis el puntaje fue de 35% sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía que muestra resultados mixtos, ya que algunos estudios evidencian mejores puntajes de funcionamiento físico en hemodiálisis,<sup>14</sup> mientras que otros estudios demuestran mejor funcionamiento físico en pacientes en diálisis peritoneal.<sup>15</sup> En el área de síntomas en pacientes en diálisis peritoneal y en hemodiálisis el puntaje obtenido fue de 71%, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.893$ ), esto se ha descrito en otros estudios que han tomado en cuenta la forma en que una persona percibe su enfermedad y examinan el área cognitiva y emocional acerca de la percepción de la enfermedad renal crónica terminal y la calidad de vida en ambas modalidades de diálisis, con diferencias incluso de 51% en la calidad de vida, teniendo el dolor corporal variabilidad de 17%, pero en el bienestar emocional variabilidad de 51%; se ha identificado que mientras menos conocimiento de la enfermedad tenían los pacientes, había mayor respuesta emocional a la enfermedad y menor puntaje en los síntomas.<sup>14</sup> Respecto a los factores socioeconómicos, la edad media de los pacientes en diálisis peritoneal (70.29 años) y hemodiálisis (63.48 años) fue mayor a lo reportado en la bibliografía mexicana.<sup>10</sup>

En relación con las comorbilidades, según la bibliografía mexicana la nefropatía diabética es la primera causa de nefropatía, lo que coincide con este estudio; sin embargo, en este estudio la segunda causa fue la nefroangioesclerosis, lo

que contrasta con lo comentado en otros estudios (glomerulonefritis y pielonefritis crónica).<sup>10</sup>

La mayoría de los pacientes en diálisis peritoneal en este estudio tiene ingresos económicos de nivel medio, pero en hemodiálisis los resultados son más variables: la mitad era de nivel socioeconómico bajo y la otra mitad de nivel medio, lo que contrasta con lo reportado en la bibliografía mexicana en la que la mayoría de los sujetos en diálisis peritoneal y en hemodiálisis tiene ingresos económicos bajos.<sup>10</sup>

El nivel de educación de los pacientes en este estudio fue mayor al reportado en otros estudios, la mayoría tenía educación primaria y secundaria completas.<sup>10</sup>

La complejidad de variables hace difícil la forma de evaluar la calidad de vida, la escala KDQOL SF 36 ayuda a evaluar de mejor manera la calidad de vida; de acuerdo con los puntajes encontrados, de manera general, no hubo diferencia significativa en la modalidad de diálisis a largo plazo (más de cuatro años) entre los dos grupos, por tanto, se acepta la hipótesis nula.

La modalidad de hemodiálisis demostró ser superior en términos de calidad de vida en el área de efectos mentales, ésta se relaciona con mejor capacidad para dormir. El tratamiento con hemodiálisis también mostró mejor tolerancia de los síntomas asociados con la enfermedad del riñón.

Las limitaciones de este estudio incluyen un número limitado de pacientes, la falta de resultados de laboratorio, ultrafiltrado y Kt/V, que pueden interferir con la calidad de vida del paciente.

El médico y el paciente deben encontrar la modalidad de diálisis que se ajuste mejor a las necesidades de este último, así como a su estilo de vida.

## REFERENCIAS

1. Carr A, Gibson B, Robinson P, et al. Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322:1240-1243.
2. Stack A, Molony D, Rives T, et al. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;45:690-701.
3. Byrne C, Nedelman MA, Luke R, et al. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994;23:16-22.
4. Sesso R, Rodrigues J, Ferraz M, et al. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:186-195.T
5. Pacheco A, Saffie A, Torres R, et al. Cost/utility study of peritoneal dialysis and hemodialysis in Chile. *Peritoneal Dialysis Int* 2007;27:359-363.
6. Wu A, Fink N, Marsh-Manzi J, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:743-753.
7. Zhang A, Cheng L, Zhu N, Ling-Hua S, Wang T. Comparison of quality of life and causes of hospitalization between hemodialysis and peritoneal dialysis patients in China. *Health Qual of Life Outcomes* 2007;5:49-54.
8. DeOreo P. Haemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997;30:204-212.
9. Rao S, Carter W, Mapes D, Kallich J, et al. Development of subscales from the symptoms/problems and effects of kidney disease scales of the Kidney Disease Quality of Life Instrument. *Clin Ther* 2000;22:1099-1108.
10. Morales R, Salazar E, Flores F, Bochicchio R, López A. Calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con tratamiento sustitutivo renal: el papel de la depresión. *Medigraphic* 2008;144:91-98.
11. Ginieri-Coccosis M, Theofilou P, et al. Quality of life, mental health and health beliefs in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: investigating differences in early and later years of current treatment. *BMC Nephrol* 2008;9:14-23.
12. Theofilou P. Quality of life in patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis treatment. *J Clin Med Res* 2011;3:132-138.
13. Fructuoso M, Castro R. Quality of life in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31:91-96.
14. Timmers L, Thong M, Dekker F, et al. Illness perceptions in dialysis patients and their association with quality of life. *Psychol Health* 2008;6:679-690.
15. Kutner N, Zhang R, Barnhart H, et al. Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2159-2167.

## 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 intensivo y sobretratamiento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus

Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Sánchez-Ávila E<sup>1</sup>, Paz-García A<sup>1</sup>, Hernández-López A<sup>1</sup>, Enríquez-Peregrino KG<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MG<sup>2</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, Medina-Carrillo O<sup>3</sup>, Álvarez-López JA<sup>4</sup>, Terán-González JO<sup>5</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>5</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** existe incremento de la prevalencia de diabetes mellitus 2 y del envejecimiento. Así, los riesgos asociados con control glucémico intensivo en esta población vulnerable se incrementan. Por ello, debe considerarse la posibilidad de un sobretratamiento en estos pacientes.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de control glucémico intensivo y sobretratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 60 años.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico. De 2013 a 2015 se evaluaron pacientes mayores de 60 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glucosilada (HbA1c) <7% y administración de hipoglucemiantes. Los pacientes se clasificaron en control glucémico intensivo (HbA1c 6.6-7%) y sobretratamiento (HbA1c <6.5%). Los porcentajes de ambos grupos y sus complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas se compararon utilizando una prueba Z.

**RESULTADOS:** se incluyeron 13,229 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 60 años; en 2013, fueron 4,381, 16% (n=701) en control glucémico intensivo y 6% (n=256) en sobretratamiento; en 2014 fueron 4,383, 16% (n=697) en control glucémico intensivo y 6% (n=252) en sobretratamiento; en 2015 fueron 4,465, 16% (n=708) en control glucémico intensivo y 6% (n=260) con sobretratamiento. El control glucémico intensivo causó 5, 3 y 1% de complicaciones durante 2013, 2014 y 2015, respectivamente. En el grupo con sobretratamiento el porcentaje de complicaciones fue de 4% en 2013 y de 6% en 2015. Se obtuvo un valor Z de -2.90 (p<0.05), mostrando mayor número en sobretratamiento.

**CONCLUSIONES:** de la población estudiada, 16% estaba en control glucémico intensivo y 6% en sobretratamiento, con incremento significativo de complicaciones en el grupo con sobretratamiento, la hipoglucemia fue la más frecuente.

**PALABRAS CLAVE:** control glucémico intensivo, sobretratamiento, hemoglobina glucosilada, diabetes mellitus tipo 2.

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

<sup>2</sup> Licenciada en Actuaría.

<sup>3</sup> Residente de Neurocirugía.

<sup>4</sup> Adscrito al Departamento de Endocrinología.

<sup>5</sup> Adscrito al Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dra. Wendy Josefina Santillán Fragoso  
drasantillan@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Santillán-Fragoso WJ, Sánchez-Ávila E, Paz-García A, Hernández-López A y col. Control glucémico intensivo y sobretratamiento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):185-194.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):185-194.

## Intensive glycemetic control and overtreatment in diabetic patients older than 60 years.

Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Sánchez-Ávila E<sup>1</sup>, Paz-García A<sup>1</sup>, Hernández-López A<sup>1</sup>, Enríquez-Peregrino KG<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado MG<sup>2</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, Medina-Carrillo O<sup>3</sup>, Álvarez-López JA<sup>4</sup>, Terán-González JO<sup>5</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>5</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>5</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Due to increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the overall aging of the population, the number of elderly patients with T2DM is continuously growing. Given the risks associated with intensive glycemetic control of those patients, the possibility of overtreatment must be considered.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of intensive glycemetic control and overtreatment in individuals >60 years with T2DM.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, cross-sectional, retrospective and analytical study was done from 2013 to 2015. Individuals >60 years old with T2DM, glyated hemoglobin (HbA1c) <7%, and use of hypoglycemic agents were included. Patients were divided into two groups: intensive glycemetic control (HbA1c 6.6-7%) and overtreatment (HbA1c <6.5%). Cardiovascular and non-cardiovascular complications associated with treatment were compared by Z-test.

**RESULTS:** There were included 13,229 patients older than 60 years with T2DM; 4,381 in 2013, 16% (n=701) was classified as intensive glycemetic control and 6% (n=256) as overtreatment; 4,383 in 2014, 16% (n=697) as intensive glycemetic control and 6% (n=252) as overtreatment; 4,465 in 2015, 16% (n=708) as intensive glycemetic control and 6% (n=260) as overtreatment. By this period, adverse outcomes were reported in 5%, 3% and 1% during 2013, 2014 and 2015, respectively; referring to intensive glycemetic control group. Likewise, adverse outcomes were reported in 4% and 6% during 2013 and 2015, respectively; referring to overtreatment group. A value of Z-test -2.90 (p<0.05) was obtained, which was increased in overtreatment group.

**CONCLUSIONS:** All data collected during the study highlights a significant increase of cardiovascular and non-cardiovascular adverse outcomes in patients with strict glycemetic management, being hypoglycemia the most frequent; 16% are in intensive glycemetic control and 6% in overtreatment.

**KEYWORDS:** intensive glycemetic control; overtreatment; hemoglobin glycosylated; type 2 diabetes mellitus

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

<sup>2</sup> Licenciada en Actuaría.

<sup>3</sup> Residente de Neurocirugía.

<sup>4</sup> Adscrito al Departamento de Endocrinología.

<sup>5</sup> Adscrito al Departamento de Medicina Interna.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Wendy Josefina Santillán Fragoso  
drasantillan@gmail.com



## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en un grave problema de salud en México, tanto por su alta prevalencia como por el alto grado de mortalidad y discapacidad que genera.<sup>1</sup> Durante las últimas décadas el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país.<sup>2</sup> La complejidad del manejo de la diabetes en adultos mayores, junto con los beneficios *vs* potenciales efectos adversos, ha llevado a estudios de calidad ajustada a años de vida (QALY), en los que se ha comparado la QALY ganada con un control glucémico intensivo *vs* un control glucémico moderado en diferentes grupos de edad, concluyendo que los adultos mayores de 75 años tienen pequeños beneficios del control glucémico intensivo comparados con los pacientes jóvenes. Estos resultados han llevado a cambios en las guías clínicas de metas de tratamiento en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución. Sin embargo, las guías ofrecen instrucciones generales y llevan a un amplio margen de criterio clínico.<sup>3</sup> La evidencia acerca de los beneficios y daños de un control glucémico *vs* estándar en la reducción de eventos micro y macrovasculares, así como las no cardiovasculares proviene de cinco estudios: UK Estudio Prospectivo de Diabetes (UKPDS), Acción para el control del riesgo cardiovascular en diabetes (ACCORD), Acción en diabetes y enfermedad vascular: Preterax y Diamicron LM Evaluación controlada (ADVANCE), Estudio Atención de Diabetes en Veteranos (VADT),<sup>4</sup> Estudio de control y complicaciones de la diabetes (DCCT),<sup>3</sup> así como diversos metanálisis. Algunos de estos estudios se realizaron en poblaciones jóvenes, mientras que otros incluyeron adultos mayores, con HbA1c  $\leq 7\%$ .<sup>4</sup> La hipoglucemia es una complicación frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un tratamiento intensivo con insulina.<sup>5</sup> Los adultos mayores tienen múltiples complicaciones clínicas y comorbilidades que

pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia. La evidencia muestra que los intentos por lograr un control glucémico intensivo llevan a una red de daños en la mayoría de los adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2, aumentan las tasas de hipoglucemia severa, mientras que los beneficios cardiovasculares y microvasculares son inciertos en los adultos mayores.<sup>4</sup>

La definición de sobretratamiento está abierta a debate, lo que se refleja en diferencias importantes en las guías recientes de diabetes. Las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no establecen límites bajos de HbA1c, permitiendo llevar el tratamiento a niveles muy bajos. Asimismo, las guías de la Sociedad Geriátrica Americana (AGS) del tratamiento de diabetes establecen límites bajos para el control de la glucosa de acuerdo con el estado funcional.<sup>6</sup>

El sobretratamiento de la diabetes se ha convertido en una preocupación mundial. La necesidad de un equilibrio entre el riesgo-beneficio, lograr metas e individualizar el tratamiento se ha reconocido e insistido en las guías de tratamiento de diabetes en adultos de edad avanzada y en aquéllos con enfermedad renal. Sin embargo, aunque generalmente todos defienden este principio de individualización del tratamiento, se encuentra lejos de ser sistemáticamente válido en la práctica clínica. Mientras este tema antes no se reconocía, diversos estudios recientes en todo el mundo han reportado la realidad y magnitud del problema y sus consecuencias.<sup>7</sup>

No existe una definición única de sobretratamiento, en diversos estudios se han propuesto múltiples definiciones, un estudio publicado por la ADA en 2014, efectuado durante 2007-2011, propuso la definición de potencial sobretratamiento como una HbA1c de 6.5% y que el paciente reciba tres medicamentos para disminuir la glucemia o insulina o incremento de dosis en los 120 días después de la fecha índice o inicio de una nueva clase de medicamento en

los 120 días después de la fecha índice y sin medición de HbA1c <6.5% en los 120 días después de la fecha índice. El inicio de un medicamento se define como una nueva prescripción de un fármaco que no haya sido prescrito en los 270 días antes del inicio de la primera prescripción después de la fecha índice. Con base en esta definición, se analizaron 14,876 pacientes con media de edad de 67 años, concluyendo un potencial sobretratamiento en aquéllos con HbA1c <6.5% en 7% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con HbA1c <6.5% que recibió tratamiento intensivo fue significativamente mayor en los últimos años. La administración de insulina predominó en los mayores de 75 años. Además, se estableció otra definición menos estricta de sobretratamiento, incluyendo a los pacientes que tuvieran una HbA1c <6%, entre los que se observó un patrón similar de sobretratamiento al primer grupo.<sup>8</sup>

En los últimos años se ha incrementado el número de adultos mayores, lo que ha hecho cambios en los sistemas de salud, ya que sus múltiples comorbilidades y discapacidades requieren un soporte clínico y social diferente al de la población joven. Clásicamente, el tratamiento de la diabetes se ha centrado en el control glucémico; sin embargo, en general, se ha mostrado que el adulto mayor tiene mayor riesgo de mortalidad con un control glucémico intensivo sin mostrar beneficios significativos en los desenlaces cardiovasculares. Las complicaciones cardiovasculares e hipoglucemia en los adultos mayores son comunes, lo que debe permitir la reorientación del manejo de la diabetes lejos de enfocar los esfuerzos a un control glucémico intensivo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico, realizado de 2013 a 2015 en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, registrado en el ex-

pediente clínico electrónico del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Se recolectó información del expediente electrónico incluyendo al total de la población mayor de 60 años con diabetes mellitus tipo 2 que cumpliera con los criterios de inclusión; cualquier sexo y tener una medición de HbA1c  $\leq 7\%$ . Los criterios de exclusión fueron: padecer alteraciones hematológicas, como anemia, talasemias, hemoglobinopatías o transfusiones en los últimos 120 días y HbA1c  $>7\%$ . El criterio de eliminación fue HbA1c  $>7\%$  en el año de seguimiento. Se clasificaron de acuerdo con la edad, sexo y control glucémico.

### Control glucémico y tratamiento hipoglucemiante

De acuerdo con el nivel de HbA1c los pacientes se dividieron en grupo con control glucémico intensivo (HbA1c de 6.6 a 7%) y sobretratamiento (HbA1c  $\leq 6.5\%$ ) durante el año revisado en tratamiento con hipoglucemiantes. Se registraron los hipoglucemiantes con los que se encontraban en tratamiento, número de hipoglucemiantes orales o insulina, ya sea con uno, dos o tres hipoglucemiantes orales o insulina o la combinación de insulina más hipoglucemiante oral. Además, se subdividieron por clase de hipoglucemiantes, ya sea biguanida, sulfonilurea, inhibidor de DPP-4, tiazolidinediona o insulina de acción intermedia, prolongada o mixta (intermedia-rápida).

### Medición de hemoglobina glucosilada

En el grupo con sobretratamiento se cuantificó la frecuencia de mediciones de HbA1c durante el año establecido.

### Complicaciones y mortalidad

Se identificó la existencia de complicaciones asociadas clasificándolas en cardiovasculares



(evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio y síndromes coronarios agudos) y no cardiovasculares (hipoglucemias, caídas y fracturas asociadas con hipoglucemias) en ambos grupos durante los tres años, así como la mortalidad derivada.

### Análisis de resultados

Se realizó un análisis descriptivo estimando la prevalencia de control glucémico intensivo y sobretratamiento en los adultos mayores de 60 años durante el periodo establecido, así como el porcentaje de complicaciones asociadas y desenlaces en ambos grupos. Calculamos la proporción de pacientes en tratamiento con insulina, uno, dos o tres hipoglucemiantes orales o con la combinación de insulina más hipoglucemiante oral y con cada clase de hipoglucemiante. Los porcentajes de complicaciones en ambos grupos se compararon en los tres años utilizando una prueba Z por las diferencias entre proporciones.

## RESULTADOS

Se incluyeron 13,229 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 60 años de edad: en 2013 se registraron 4,381 pacientes, de los que 16% (n=701) estaba en control glucémico intensivo y 6% (n=256) en sobretratamiento. En 2014 hubo 4,383 pacientes, 16% (n=697) en control glucémico intensivo y 6% (n=252) con sobretratamiento y en 2015 se registraron 4,465 pacientes, 16% (n=708) en control glucémico intensivo y 6% (n=260) con sobretratamiento. La distribución por edad, sexo y tratamiento hipoglucemiante en ambos grupos se muestra en el Cuadro 1.

Los tipos de hipoglucemiantes orales administrados a ambos grupos (Figuras 1 y 2) fueron biguanida (metformina), grupo de sulfonilureas de primera generación (clorpropamida), de segunda generación (glicazida, glibenclamida), de tercera

generación (glimepirida), tiazolidinedionas (pioglitazona) e inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (vildagliptina, sitagliptina). Las insulinas fueron de acción intermedia (NPH), prolongada (glargina, detemir) y mixta (insulina de acción intermedia + rápida). Los pacientes que no recibían hipoglucemiante suspendieron el tratamiento 3 a 12 meses previos por indicación médica. Respecto a las mediciones de HbA1c anuales, el grupo con sobretratamiento tuvo dos mediciones; 60, 52 y 53% durante 2013, 2014 y 2015, respectivamente; 37, 38 y 37% tuvo tres mediciones en 2013, 2014 y 2015, respectivamente; 3, 5 y 5% tuvo cuatro mediciones en cada año de estudio, mientras que se hicieron una y cinco mediciones al año en 0, 2 y 2% durante 2013, 2014 y 2015, respectivamente.

En la Figura 3 se observan las complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares, en el grupo en control glucémico intensivo en 2013, de 701 pacientes, 5% (n=34) tuvo complicaciones, de las que 79% fueron eventos de hipoglucemia (n=27, 3 probables hipoglucemias sintomáticas, 13 hipoglucemias sintomáticas y 11 hipoglucemias severas) y 21% (n=7) eventos cardiovasculares (3 eventos vasculares cerebrales, 2 ataques isquémicos transitorios y 2 anginas). En 2014, hubo 3% (19/697 pacientes) de complicaciones: 42% hipoglucemia (n=8: 4 hipoglucemias sintomáticas y 4 hipoglucemias severas) y 58% (n=14) eventos cardiovasculares (4 eventos vasculares cerebrales, 3 ataques isquémicos transitorios, 3 anginas y un infarto agudo de miocardio). En 2015, las complicaciones fueron: 1% (10/708 pacientes): 70% (n=7) hipoglucemias (5 hipoglucemias sintomáticas y 2 severas) y 30% (n=3) complicaciones cardiovasculares (un ataque isquémico transitorio y dos infartos agudos de miocardio).

Además, durante 2015, hubo dos defunciones por infarto agudo de miocardio en sujetos que previamente durante los años del estudio tuvieron eventos de hipoglucemia.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes durante los tres años de estudio (Continúa en la siguiente columna)

	2013	2014	2015
Núm. de pacientes con diabetes mellitus 2	4,381	4,383	4,465
En control glucémico intensivo, n (%)	701 (16)	697 (16)	708 (16)
En sobretratamiento, n (%)	256 (6)	252 (6)	260 (6)
Sexo femenino, n (%)	2,535 (58)	2,571 (59)	2,624 (59)
Sexo masculino, n (%)	1,846 (42)	1,812 (41)	1,841 (41)
Edad promedio (años)	70.7±7.9	70.9±8.1	71±8.1
<b>Sexo de los pacientes en control glucémico intensivo, %</b>			
Femenino	160 (62.5)	174 (69)	178 (68.5%)
Masculino	96 (37.5)	78 (31)	82 (31.5)
<b>Edad (años) de pacientes en control glucémico intensivo, %</b>			
60-65	33	32	27
66-70	21	22.5	26
71-75	18.5	17	17
76-80	15	16	16
81-85	7	8	9
86-90	4	4	4
91-95	0.5	0.5	1
86-100	0	0	0.3
<b>Edad (años) de pacientes en sobretratamiento, %</b>			
60-65	33	34	27
66-70	21	21	26
71-75	18	15	17
76-80	15	18	16
81-85	8	8	9
86-90	4	3	4
91-95	0.4	1	1
86-100	0	0	0.3
<b>Tratamiento en el grupo con control glucémico intensivo, %</b>			
Insulina e hipoglucemiante oral	10	13	11
Tres hipoglucemiantes orales	6	7	7

**Cuadro 1.** Características de los pacientes durante los tres años de estudio (Continuación)

	2013	2014	2015
Dos hipoglucemiantes orales	4	39	32
Un hipoglucemiante oral	38	35	45
Sólo insulina	6	5	5
Sin hipoglucemiante	0.7	0.1	0
<b>Tratamiento en el grupo con sobretratamiento, %</b>			
Insulina e hipoglucemiante oral	6	11.5	10
Tres hipoglucemiantes orales	2	4	3.5
Dos hipoglucemiantes orales	45	37	43
Un hipoglucemiante oral	41	43	40
Sólo insulina	4	4	4
Sin hipoglucemiante	2	0.4	0

Las complicaciones observadas en el grupo en sobretratamiento fueron: en 2013, de 256 pacientes 4% (n=11) tuvo complicaciones, de las que 82% fueron eventos de hipoglucemia (n=9: 5 hipoglucemias sintomáticas y 4 hipoglucemias severas) y 18% (n=2) eventos cardiovasculares (un evento vascular cerebral y un ataque isquémico transitorio). En 2014, el porcentaje de complicaciones fue de 4% (n=11) de 252 pacientes, 64% hipoglucemia (n=7: 2 hipoglucemias sintomáticas y 5 hipoglucemias severas) y 36% (n=4) eventos cardiovasculares (2 eventos vasculares cerebrales y 2 ataques isquémicos transitorios). En 2015, las complicaciones representaron 6% (n=16) de 260 pacientes, 50% (n=8) fueron hipoglucemias (6 hipoglucemias sintomáticas y 2 severas) y 50% (n=8) complicaciones cardiovasculares (2 ataques isquémicos transitorios, 3 infartos agudos de miocardio y 3 anginas). Además, durante 2015, hubo una defunción en este grupo por infarto agudo de miocardio en un

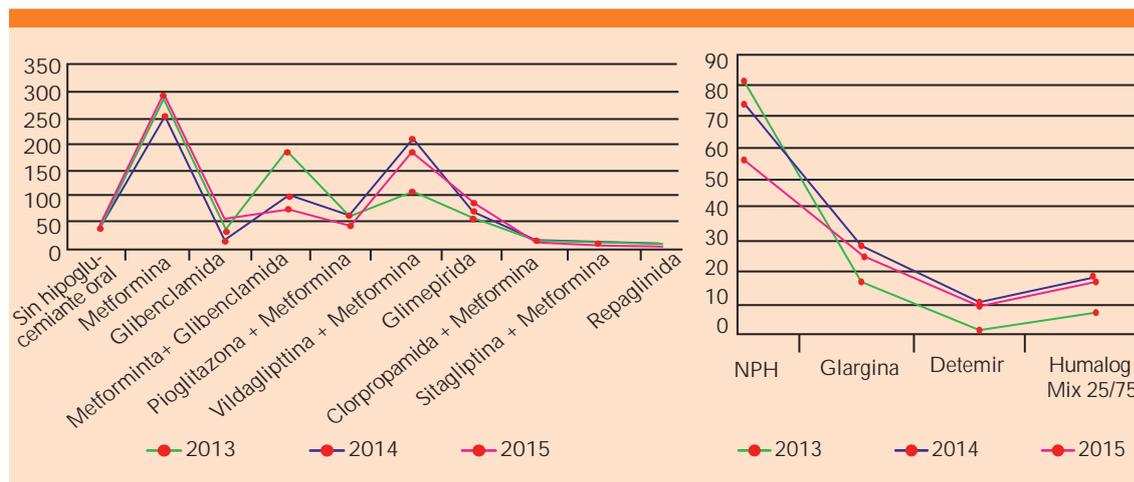


Figura 1. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el grupo con control glucémico intensivo.

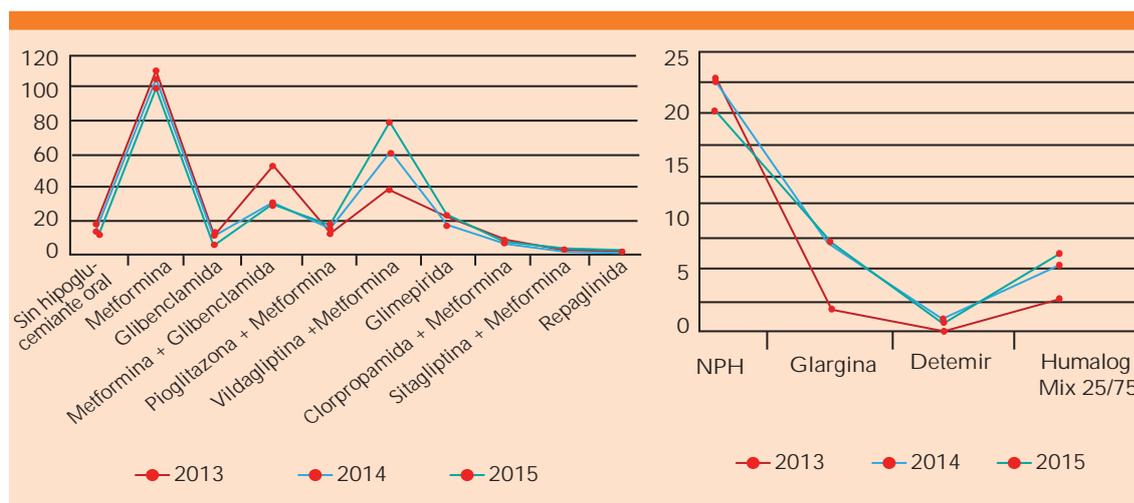


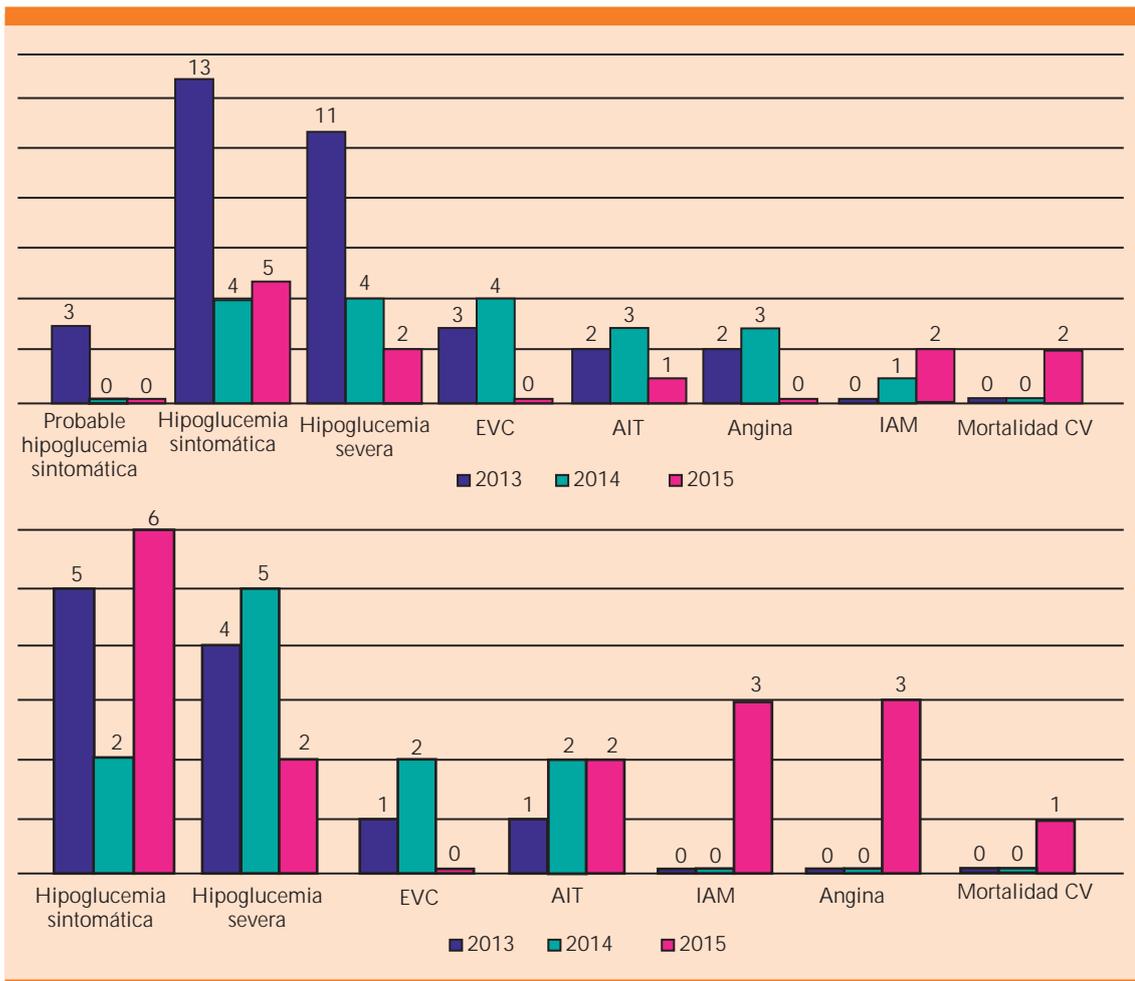
Figura 2. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el grupo con sobretratamiento.

paciente que previamente durante los años del estudio tuvo eventos de hipoglucemia.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos de grandes estudios, como ACCORD, VADT y ADVANCE, muestran ausencia de beneficio y mayor riesgo de complicaciones

asociadas con un control glucémico intensivo en adultos mayores, lo que ha llevado a establecer guías internacionales específicas para este grupo etario con base en el estado funcional, cognitivo, comorbilidades y expectativa de vida. En México, no contamos con estudios de prevalencia en mayores de 60 años acerca del control glucémico intensivo y sobretratamiento,



**Figura 3.** Complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas en el grupo con control glucémico intensivo y sobretratamiento. EVC: evento vascular cerebral; AIT: ataque isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; CV: cardiovascular.

pero sí con estimaciones de que esta población vulnerable se ha incrementado y se espera que crezca sustancialmente al paso de los años. Nuestro estudio muestra que de 2013 a 2015, 16 de cada 100 pacientes diabéticos mayores de 60 años estaban en control glucémico intensivo con hemoglobina glucosilada  $\leq 7\%$ , los grupos de edad y género no difirieron significativamente durante los tres años, con predominio de las mujeres en más de 60% y el grupo de edad entre 60 y 70 años alcanzó metas de control intensivo

en 54%, seguido del grupo de 71 a 75 años y en menor porcentaje los mayores de 75 años. Asimismo, no existe una medición establecida de sobretratamiento ni metas mínimas de HbA1c en este grupo de edad; estudios previos recientes demostraron que 29% de su población adulta mayor tenía alto riesgo de desenlaces adversos con HbA1c  $\leq 7\%$  y 11% con HbA1c  $\leq 6\%$ . En 2014, un estudio publicado por la ADA mostró que 7% tuvo sobretratamiento con HbA1c  $< 6.5\%$ ; sin embargo, esta búsqueda se realizó en mayores



y menores de 60 años con edad media de 67 años. Nuestros resultados identificaron sobretratamiento en 6% de los mayores de 60 años, es decir, tuvieron  $HbA1c \leq 6.5\%$  y en tratamiento con hipoglucemiantes. En promedio, 37 y 41% de los pacientes del grupo en control glucémico intensivo y sobretratamiento, respectivamente, recibía la combinación de dos hipoglucemiantes orales, más de un tercio biguanida, seguida de las sulfonilureas, cuya administración se redujo a través de los años, mientras que los nuevos medicamentos como inhibidores de DPP-4 duplicaron su prescripción y la administración de insulina sola o en combinación con hipoglucemiante oral fue menor a 8% en ambos grupos. Con base en estos resultados, se observa que aproximadamente la mitad de adultos mayores alcanzó cifras de  $HbA1c$  menores a 7% con medicamentos de alto riesgo, como insulina o sulfonilurea.

Las complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares en el grupo en control intensivo disminuyeron de 5 a 3%, mientras que en el grupo con sobretratamiento incrementaron su porcentaje de 4 a 6%.

Un subestudio de ACCORD encontró que los sujetos en control intensivo tuvieron 6% de eventos de hipoglucemias asintomáticas. En nuestro estudio, no hubo registro de hipoglucemias asintomáticas, pero sí de hipoglucemias severas, sintomáticas y probablemente sintomáticas, que fueron las complicaciones más frecuentes en ambos grupos, con promedio de 2% en el grupo con control glucémico intensivo y de 4% en los sobretratados. Los porcentajes de complicaciones en el grupo con control glucémico intensivo y sobretratamiento se compararon en los tres años del estudio utilizando una prueba Z, y se obtuvo un valor Z de -2.90 ( $p < 0.05$ ), estadísticamente significativo, lo que comprueba mayor número de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares con el sobretratamiento respecto al grupo en control intensivo, esto evidencia la necesidad de identificar a la población adulta

mayor vulnerable de riesgos derivados de mantener un tratamiento inapropiado o metas por debajo de las recomendadas en la bibliografía internacional.

El estudio ACCORD se suspendió prematuramente (tras 3.5 años) por la mortalidad cardiovascular incrementada asociada en el grupo de adultos mayores en tratamiento intensivo; en nuestro estudio, durante 2015, hubo tres defunciones por infarto agudo de miocardio, dos en el grupo con tratamiento intensivo y una en sobretratamiento, en pacientes que durante los tres años se mantuvieron con  $HbA1c \leq 6.9\%$ .

Se ha propuesto que las mediciones excesivas de  $HbA1c$  para el control de la diabetes han llevado no intencionadamente a que de estar en un control adecuado, se intensifique su tratamiento; sin embargo, nuestro estudio no fue concluyente respecto a esto pues más de 50% tuvo entre dos y tres mediciones anuales. Nuestro estudio indica que 16 de cada 100 adultos mayores de 60 años con diabetes mellitus tipo 2 alcanzan un control glucémico intensivo ( $HbA1c \leq 7\%$ ) a pesar del riesgo-beneficio conocido.

En cuanto a sobretratamiento, nuestros hallazgos muestran que 6 de cada 100 adultos mayores están sobretratados, tienen más complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas. La frecuencia de mediciones anuales de  $HbA1c$  no excedió a la recomendada en la bibliografía. Se observó mayor mortalidad cardiovascular asociada con tratamiento intensivo y metas estrechas. Detectar a este grupo vulnerable permite reorientar el manejo y con ello disminuir o idealmente evitar riesgos. Se requieren futuras investigaciones dirigidas a identificar el sobretratamiento de la diabetes en la población adulta mayor, pues sigue siendo un tema de debate porque no existen lineamientos en las guías internacionales que marquen los límites inferiores de  $HbA1c$  y esto permite la intensificación del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, García R y col. Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. Funsalud 2015.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. 2013; 2ª ed.
3. Twito O, Frankel M, Nabriski D. Impact of glucose level on morbidity and mortality in elderly with diabetes and pre-diabetes. World J Diabetes 2015;6:345-351.
4. Kasia JL, Harlan K, Tacara S, Sei JL. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2016;315:1034-1045.
5. Murata G, Hoffman R, Shah J, Wendel C, Duckworth W. Probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. The diabetes outcomes in veterans study (DOVES). Arch Intern Med 2004;164:1445-1450.
6. Huang E. Potential overtreatment of older, complex adults with diabetes. JAMA Intern Med 2015;175:356-362.
7. Penforis A, Fiquet P, Blicklé F, Dejager S. Potential glycemic overtreatment in patients  $\geq 75$  years with type 2 diabetes mellitus and renal disease: experience from the observational OREDIA study. Diabetes Metab Syndr Obes 2015;8:303-313.
8. Sieta TV, Jaco V, Flora MHR, Petra D. Potential overtreatment and undertreatment of diabetes in different patient age groups in primary care after the introduction of performance measures. Diabetes Care 2014;37:1312-1320.

## 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.



## Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito

Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Álvarez-López JA<sup>2</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, López-Alfárez R<sup>1</sup>, Martínez-Ramos-Méndez M<sup>1</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>3</sup>, Alba-Rangel DL<sup>3</sup>, Terán-González JO<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el síndrome metabólico agrupa factores de riesgo de diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular: obesidad central, hiperglucemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y colesterol de alta densidad (C-HDL) reducido. La obesidad y el síndrome metabólico son afecciones en las que sobreviene inflamación subclínica crónica, factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis. El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha surgido como un marcador pronóstico asociado con un estado proinflamatorio que refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

**OBJETIVO:** definir la relación entre el índice neutrófilo/linfocito (INL) elevado y el síndrome metabólico en trabajadores activos adscritos al Hospital Central Norte de PEMEX. Los objetivos secundarios fueron establecer la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y los componentes del síndrome metabólico individualmente.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, transversal y observacional en el que se evaluaron trabajadores activos de PEMEX de 18 a 65 años de edad y se clasificaron en dos grupos de acuerdo con la existencia o ausencia de síndrome metabólico y se calculó el índice neutrófilo/linfocito de cada uno.

**RESULTADOS:** se incluyeron 334 pacientes, 155 (46%) no cumplieron criterios para síndrome metabólico y 179 (54%) sí. De los pacientes en el cuartil más alto de índice neutrófilo/linfocito ( $>2.12$ ) 57 correspondieron al grupo con síndrome metabólico ( $p=0.000$ ). El coeficiente de correlación biserial puntual entre índice neutrófilo/linfocito y síndrome metabólico fue de 0.235 ( $p=0.000$ ); 69 de los 235 pacientes con obesidad central estaban en el cuartil más alto de índice neutrófilo/linfocito ( $p=0.001$ ).

**CONCLUSIONES:** los hallazgos sugieren que existe una relación significativa entre la elevación del índice neutrófilo/linfocito ( $>2.12$ ) y la existencia de síndrome metabólico y obesidad central.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome metabólico, índice neutrófilo/linfocito, obesidad central, inflamación sistémica.

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

<sup>2</sup> Médico Adscrito al departamento de Endocrinología.

<sup>3</sup> Médico Adscrito al departamento de Medicina Interna.

Hospital C Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de octubre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dra. Dulce Valeria Copca Nieto  
vaconi@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R y col. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):195-203.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):195-203.

## Relation between metabolic syndrome and neutrophil to lymphocyte ratio.

Copca-Nieto DV<sup>1</sup>, Álvarez-López JA<sup>2</sup>, Santillán-Fragoso WJ<sup>1</sup>, Ramírez-del Pilar R<sup>1</sup>, López y López LR<sup>1</sup>, López-González DS<sup>1</sup>, Lagunas-Alvarado M<sup>1</sup>, López-Alfárez R<sup>1</sup>, Martínez-Ramos-Méndez M<sup>1</sup>, Reyes-Jiménez AE<sup>3</sup>, Alba-Rangel DL<sup>3</sup>, Terán-González JO<sup>3</sup>, Castro-D'Franchis LJ<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Metabolic syndrome is a cluster of factors that increases the risk for developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD): central obesity, elevated fasting plasma glucose, arterial hypertension, raised triglycerides and reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Metabolic syndrome and obesity are entities in which chronic subclinical inflammation develops, an independent risk factor for atherosclerosis and CVD. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has emerged as a prognostic marker associated to a proinflammatory state, which reflects the balance between innate and adaptive immune responses.

**OBJECTIVE:** To define the relation between an elevated NLR and the presence of metabolic syndrome in active employees that attend to PEMEX North Central Hospital. Secondary objectives were to establish the relation between NLR and each component of metabolic syndrome individually.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, cross-sectional and observational study was done including employees 18-65 years old and classified them into 2 groups according to metabolic syndrome criteria, NLR was calculated for every patient.

**RESULTS:** Of 334 evaluated patients, 155 (46%) didn't meet the metabolic syndrome criteria, and 179 (54%) did. Fifty-seven patients in the highest quartile of NLR (>2.12) corresponded to the metabolic syndrome group ( $p=0.000$ ). Point biserial correlation coefficient between NLR and metabolic syndrome was 0.235 ( $p=0.000$ ). Sixty-nine of the 235 patients with central obesity were at the highest quartile of NLR ( $p=0.001$ ).

**CONCLUSION:** These findings suggest that there is a statistically significant relation between elevated NLR (>2.12) and presence of metabolic syndrome and central obesity.

**KEYWORDS:** metabolic syndrome; neutrophil to lymphocyte ratio; central obesity; systemic inflammation

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

<sup>2</sup> Médico adscrito al departamento de Endocrinología.

<sup>3</sup> Médico adscrito al departamento de Medicina Interna.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Dulce Valeria Copca Nieto  
vaconi@hotmail.com



## ANTECEDENTES

El síndrome metabólico es un trastorno en el que se agrupan factores de riesgo estrechamente relacionados, como la adiposidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y colesterol de alta densidad (C-HDL) reducido, que aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, y se asocia con otras comorbilidades, que incluyen un estado protrombótico, proinflamatorio, esteatosis hepática y trastornos de la reproducción. La creciente incidencia de síndrome metabólico se relaciona con el aumento en la prevalencia de obesidad, sobrealimentación, sedentarismo y exceso de adiposidad.<sup>1</sup>

En 1920, Kylin describió la asociación entre hipertensión arterial, hiperglucemia y gota,<sup>2</sup> y en 1988 Reaven acuñó el término de síndrome X para la asociación entre intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión y su relación con enfermedad cardiovascular aterosclerosa.<sup>3</sup> La definición actual de síndrome metabólico la revisaron grupos expertos, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).<sup>1,4,5</sup> En la actualidad, la más aceptada es la definición establecida por el NCEP ATP III, que identifica al síndrome metabólico como una constelación de factores que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular de una persona. Se define cuando están presentes tres o más de los siguientes criterios:

1. Incremento de la circunferencia abdominal: más de 102 cm en hombres y más de 90 cm en mujeres.
2. Concentraciones plasmáticas bajas de colesterol HDL (C-HDL): menos de 40 mg/

dL en hombres y menos de 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento específico contra esta alteración lipídica.

3. Concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL o en tratamiento específico contra esta alteración lipídica.
4. Presión arterial sistémica elevada:  $\geq 130/85$  mmHg o en tratamiento específico contra hipertensión arterial previamente diagnosticada.
5. Glucosa plasmática elevada:  $\geq 110$  mg/dL (la Asociación Americana de Diabetes [ADA] sugiere ajustar este valor a  $\geq 100$  mg/dL), o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.<sup>5</sup>

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos reportó que la prevalencia de síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios de ATP III de 2003 a 2006, fue de 34% en la población mayor de 20 años. En este estudio las mujeres mexicoamericanas tuvieron 1.5 veces más probabilidad de cumplir con los criterios de síndrome metabólico que las mujeres blancas no hispanas.<sup>6</sup>

En México, Murguía-Romero informó una prevalencia de 13% en jóvenes de 17 a 24 años de edad, mientras que 71% de los sujetos estudiados cumplían por lo menos con un criterio de los cinco establecidos por la IDF.<sup>7</sup> Aguilar-Salinas, en la encuesta ENSA-2000 reportó una prevalencia de síndrome metabólico de 14% con los criterios de la OMS y de 27% con los criterios de NCEP ATP III en personas de 20 a 69 años de edad. En la Ciudad de México, se informaron prevalencias de síndrome metabólico de 32% con los criterios de NCEP ATP III y de 54% con los criterios de la IDF.<sup>8</sup>

La fisiopatología del síndrome metabólico es muy compleja y no se ha aclarado totalmente. Dos factores principales se han propuesto

como causantes: resistencia a la insulina y distribución anormal de grasa (obesidad central). Otros factores que juegan un papel importante en la aparición del síndrome metabólico son la genética, los estilos de vida (dieta y actividad física), envejecimiento, estado proinflamatorio y alteraciones hormonales.<sup>9,10</sup>

### Resistencia a la insulina

Se define como la disminución de la capacidad de estimular la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. Entre los factores que median la resistencia a la insulina y sus efectos adversos están la elevación de las concentraciones de ácidos grasos libres (AGL), las concentraciones anormales de adipocinas, citocinas y otros marcadores inflamatorios. La inducción de resistencia a la insulina está mediada por el TNF- $\alpha$  y su capacidad para producir fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), lo que disminuye la actividad tirosin-cinasa del receptor de insulina.<sup>11</sup>

### Dislipidemia

Las infecciones y la inflamación activan la respuesta de fase aguda (RFA), durante la cual se observan alteraciones del metabolismo lipídico, como el incremento de la concentración de triglicéridos séricos y disminución del C-HDL. Esta respuesta de fase aguda regula la lesión tisular y facilita los mecanismos de reparación. La cascada inflamatoria induce disminución de C-HDL, lo que estimula cambios compensatorios, como la síntesis y acumulación de VLDL rico en fosfolípidos, lo que resulta en hipotrigliceridemia.<sup>12</sup>

### Hipertensión

El TNF- $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica, debido a que estimula la producción de endotelina 1 y

angiotensinógeno *in vitro*. Se ha encontrado una correlación positiva entre las concentraciones de TNF- $\alpha$  y la presión arterial sistólica, así como con la resistencia a la insulina. La leptina es una adipocina que regula diversas vías inflamatorias al actuar sobre un receptor de la familia de IL-6, que se ha asociado con hipertensión.<sup>12</sup>

### Obesidad abdominal

El tejido adiposo se ha reconocido como participante activo de la homeostasia energética. El TNF- $\alpha$  juega un papel importante en la regulación del metabolismo del tejido adiposo.<sup>11</sup> La expresión de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera.<sup>12</sup> En el tejido adiposo se secreta IL-6 en condiciones no inflamatorias.<sup>11</sup>

### Índice neutrófilo/linfocito

La inflamación juega un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis. Entre los múltiples marcadores inflamatorios, el índice neutrófilo/linfocito (INL) ha demostrado ser un predictor significativo de desenlaces adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular, neoplásica e inflamatoria.<sup>13</sup>

Se presume que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos).<sup>13</sup> Los neutrófilos median la respuesta inflamatoria por numerosos mecanismos bioquímicos, entre ellos, la liberación de metabolitos de ácido araquidónico y factores agregantes de plaquetas, radicales libres citotóxicos derivados de oxígeno y enzimas hidrolíticas como mieloperoxidasa, elastasa y fosfatasa ácida.<sup>14</sup> Los linfocitos T reguladores juegan un papel inhibitorio en la aterosclerosis, posiblemente al controlar y regular la respuesta inflamatoria.<sup>15</sup> Por tanto, el INL refleja la neutrofilia de la inflamación y la linfopenia relativa



de la respuesta al estrés inducida por cortisol.<sup>14</sup> Es una medición más estable que los conteos celulares individuales, ya que éstos están más afectados en condiciones agudas que suelen cambiar sólo uno de ellos.<sup>15</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y observacional. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Se seleccionaron trabajadores activos de uno y otro sexo, de 18 a 65 años de edad, que acudieron a revisión anual a consulta externa de Medicina del Trabajo del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015, que contaran con expediente electrónico completo.

Se revisó el expediente electrónico de cada paciente y se obtuvieron datos antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro abdominal), presión arterial, antecedentes médicos y estudios de laboratorio (biometría hemática, glucosa plasmática en ayuno, triglicéridos, colesterol total, C-HDL). Se excluyeron los pacientes con antecedentes de: tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia, antiinflamatorios no esteroides y antibióticos en los 30 días previos a la medición reportados en el expediente electrónico, pacientes con procesos infecciosos en los 30 días previos a la medición reportados en el expediente electrónico. Pacientes con cáncer activo, enfermedad renal crónica en diálisis o hemodiálisis, enfermedad arterial coronaria conocida, complicaciones micro y macrovasculares de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades reumatológicas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatopatía o neumopatía crónica de cualquier causa, alteraciones hematológicas, protrombóticas o mielodisplasia y mujeres embarazadas.

El universo de estudio estuvo constituido por 416 pacientes, de los que 82 cumplieron con criterios de exclusión. Por último, se trabajó con una muestra de 334 pacientes, que se clasificaron en dos grupos (con y sin síndrome metabólico) con base en los criterios de ATPIII de síndrome metabólico y las modificaciones sugeridas por la IDF en el corte de perímetro abdominal para población latinoamericana<sup>1</sup> y por la ADA para el corte de glucosa plasmática en ayuno.<sup>16</sup> Se consideró positivo con la existencia de tres o más de los siguientes criterios: perímetro abdominal  $\geq 90$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres; C-HDL plasmático  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres o tratamiento con estatinas; triglicéridos plasmáticos  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento con fibratos; presión arterial sistémica en dos tomas  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento antihipertensivo; glucosa plasmática  $\geq 100$  mg/dL o tratamiento con hipoglucemiantes. Se calculó el INL de cada paciente con la siguiente fórmula:

$$\text{INL} = \frac{\text{número de neutrófilos absolutos}}{\text{número de linfocitos absolutos}}$$

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando la prueba de correlación biserial puntual para síndrome metabólico e INL. Para el análisis de los componentes individuales del síndrome metabólico se dicotomizaron las variables cuantitativas continuas (perímetro abdominal, glucosa sérica, presión arterial, C-HDL, triglicéridos) de acuerdo con los cortes establecidos por los criterios y se categorizó la variable INL en cuartiles: Q1 ( $< 1.37$ ), Q2 (1.37-1.68), Q3 (1.69-2.12), Q4 ( $> 2.12$ ). Se utilizó la prueba  $\chi^2$  para el análisis de las variables cualitativas INL y grupo (con y sin síndrome metabólico), perímetro abdominal, glucosa sérica, presión arterial sistólica y diastólica, C-HDL y triglicéridos. Un valor de p menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo (SPSS, IBM, versión 22.0).

## RESULTADOS

De los 334 pacientes estudiados, 155 (46%) pertenecían al grupo sin síndrome metabólico y 179 (54%) al grupo con síndrome metabólico. De la muestra total, 69% (230 pacientes) correspondió al género masculino, mientras que en la distribución por grupos, había más pacientes femeninas en el grupo sin síndrome metabólico. La edad promedio en el grupo sin síndrome metabólico fue de 47.3 años, mientras que en el grupo con síndrome metabólico fue de 51 años. Las características demográficas y de laboratorio de los pacientes en el grupo control y con síndrome metabólico se describen en el Cuadro 1.

Para su análisis, se clasificó al INL por cuartiles, la frecuencia máxima se observó en el Q2

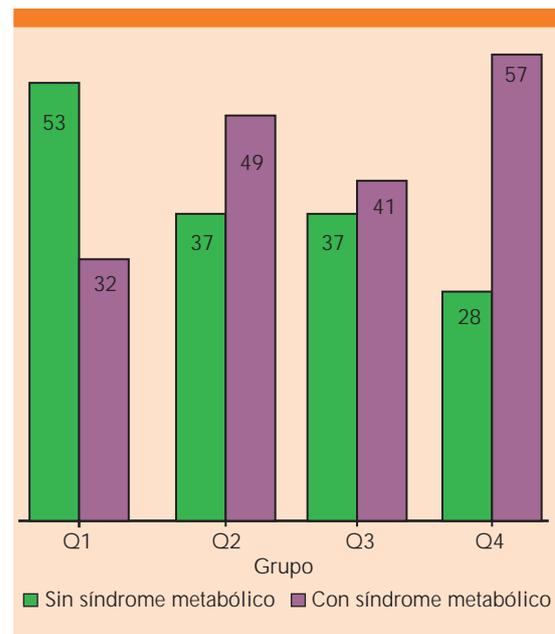
**Cuadro 1.** Características clínicas y de laboratorio de los grupos estudiados

	Sin síndrome metabólico (n=155)	Con síndrome metabólico (n=179)
Edad (años) media (DS)	47.3 (8.7)	51 (6.9)
Sexo masculino, núm. (%)	90 (58)	140 (78)
Tabaquismo, núm. (%)	24 (15)	43 (24)
Presión arterial sistólica (mmHg)	103.12±11.3	113.57±15.4
Presión arterial diastólica (mmHg)	69.77±7.52	75.87±10.08
Peso (kg)	71.28±13.3	84.91±15.4
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.1±3.65	30.1±4.2
Perímetro abdominal (cm)	85.72±10.11	98.14±10.5
Leucocitos totales (x10 <sup>3</sup> µL)	6.25±1.8	7.02±1.8
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> µL)	3.42±1.3	4.07±1.3
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> µL)	2.14±6.4	2.15±6.4
Índice neutrófilo/linfocito	1.66±0.59	2.01±0.83
Glucosa (mg/dL)	97.11±9.22	116.24±27.49
Triglicéridos (mg/dL)	119.93±49.58	214±108.31
C-HDL (mg/dL)	57.59±15.23	43.36±11.49

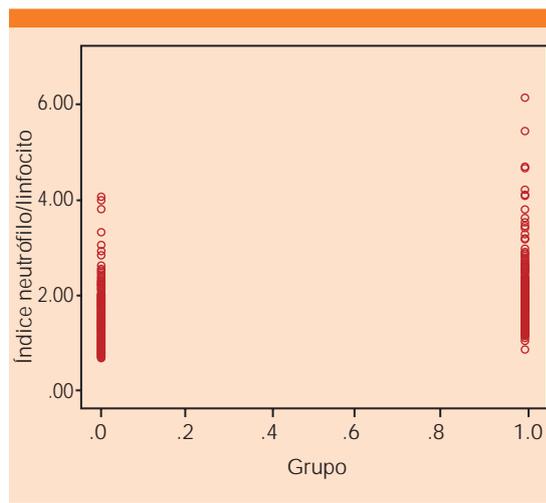
DS: desviación estándar; C-HDL: colesterol de alta densidad.

(1.37-1.68) que correspondió a 86 pacientes de la muestra total, el Q1 (<1.37) alojó a 85 pacientes, el Q3 (1.69-2.12) a 78 y el Q4 (>2.12) a 85 pacientes. Se detectó síndrome metabólico en 32 (38%) pacientes del Q1 de INL, 49 (56%) del Q2, 41 (52.5%) del Q3 y 57 (67%) del Q4. Se encontró diferencia significativa del valor de INL entre grupos sin y con síndrome metabólico (p=15.3; gl: 3; p=0.002). Figura 1

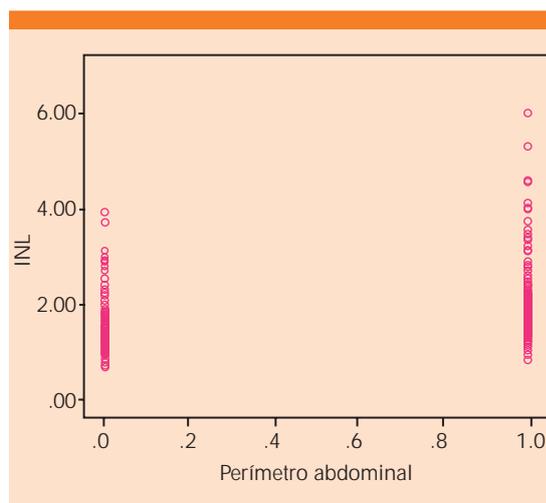
En el análisis de correlación biserial puntual, para INL y grupo, el coeficiente de correlación fue de 0.235 (p=0.000), por lo que se deduce que existe una relación positiva lineal entre el síndrome metabólico y un INL elevado (Figura 2). De igual manera, el coeficiente de correlación del perímetro abdominal tuvo un valor de 0.174 (p=0.001), lo que nos exhorta a concluir que existe una relación positiva lineal entre la obesidad central, determinada por el perímetro abdominal, y un INL elevado (Figura 3), mientras que en el resto de las variables analizadas no se encontró relación significativa.



**Figura 1.** Distribución por cuartiles del índice neutrófilo/linfocito según el grupo.



**Figura 2.** Dispersión de INL con base en el grupo (con o sin síndrome metabólico).



**Figura 3.** Dispersión de INL con base en el perímetro abdominal (sin obesidad central/con obesidad central).

## DISCUSIÓN

En este estudio observamos que los pacientes con síndrome metabólico tenían valores más elevados de INL que los pacientes sanos. Observamos que existe relación positiva, lineal, estadística-

mente significativa entre la elevación de INL y el síndrome metabólico, demostramos que el INL se eleva en paralelo con el perímetro abdominal, que representa la obesidad central. Sin embargo, no se encontró relación significativa entre el INL y otros componentes del síndrome metabólico.

Diversos estudios han confirmado el papel del INL en la evaluación de la inflamación sistémica de enfermedades crónicas metabólicas. Yilmaz y su grupo estudiaron el INL como predictor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con resistencia a la insulina, y observaron que el INL >3.12 tiene sensibilidad de 79% y especificidad de 65% para predecir diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con obesidad mórbida.<sup>17</sup> Asimismo, existe asociación significativa entre el INL y el HOMA-IR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>18</sup> Un INL elevado se correlaciona con riesgo de hipertensión arterial sistémica.<sup>19</sup> Por el contrario, en nuestro estudio no se observó correlación positiva entre el INL y las concentraciones de glucosa o la presión arterial sistólica o diastólica.

Bahadir y colaboradores<sup>20</sup> observaron que el INL no es significativamente más alto en los obesos con síndrome metabólico que en pacientes obesos sin este síndrome. En contraste con estos hallazgos, nuestro estudio demostró elevación del INL en pacientes con síndrome metabólico tomando en cuenta los que cumplieran con tres criterios, independientemente si eran obesos o no. Además, encontramos relación positiva del INL con el perímetro abdominal elevado pero no con el IMC. Éste es el primer estudio que correlaciona la elevación de INL con la existencia de síndrome metabólico en sujetos sin comorbilidades.

En el estudio de Ryder,<sup>21</sup> en el que analizó la relación entre subtipos de leucocitos e INL con parámetros metabólicos, se observó correlación positiva entre los leucocitos totales y linfocitos

con el IMC y HOMA, así como correlación entre los neutrófilos y la grasa visceral y esteatosis hepática en pacientes con resistencia a la insulina. Sin embargo, el INL no tuvo correlación positiva con las variables estudiadas (insulina, glucosa, perímetro abdominal, colesterol, triglicéridos). Estos hallazgos, en conjunto con los de nuestro estudio, pudieran sugerir que se requiere la conjunción de múltiples factores, como en el síndrome metabólico, para provocar una modificación significativa en las cifras de neutrófilos absolutos y de linfocitos y, por tanto, de INL.

Debido a que la inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia, los avances terapéuticos dirigidos hacia el control de la inflamación de bajo grado pudieran ser una herramienta efectiva para controlar estos factores y minimizar el riesgo cardiovascular de los pacientes.

Los hallazgos de este estudio sugieren que existe una relación significativa entre la elevación del INL y la existencia de síndrome metabólico, igualmente entre el INL y la obesidad central, definida por el perímetro abdominal en trabajadores activos de PEMEX.

El valor de corte de riesgo de INL en este estudio se estableció a partir de 2.12; sin embargo, como cualquier marcador novedoso, aún existen incógnitas acerca de los niveles de referencia del INL porque no se han estandarizado sus valores.

Este estudio está sujeto a algunas limitantes, es un estudio observacional retrospectivo, por lo que los datos de consumo de antiinflamatorios u otros medicamentos que pudiesen alterar los resultados del INL se obtuvieron del expediente electrónico y existe la posibilidad de que algunos pacientes los hayan recibido sin que se hubiese registrado en su expediente.

Este estudio es transversal, por lo que no puede evaluarse con exactitud la causalidad, si el INL elevado provoca las alteraciones metabólicas o si éstas producen los cambios en la inmunidad celular aún no se ha esclarecido. Se requieren estudios prospectivos, longitudinales para validar los resultados y determinar una relación causal.

## REFERENCIAS

1. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [artículo en línea], 2005. Disponible en [http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome\\_Final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf)
2. Kylin E. Zentralblatt Fuer Innere Med 1923;44:105-127.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999. Balkau B, et al. *Diabet Med* 1999;16:442-443.
5. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
6. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009;13:1-8.
7. Murguía-Romero M. Prevalence of metabolic syndrome in young Mexicans: a sensitivity analysis on its components. *Nutr Hosp* 2015;32:189-195.
8. Wacher-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx* 2009;145:384-391.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
10. Lam DW, LeRoith D. Metabolic syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080/books/NBK278936/>
11. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
12. Fernandez-Real JM, Ricart W. Chronic inflammatory hypothesis in the metabolic syndrome. En: Serrano Rios M, Caro JF, Carraro R, The metabolic syndrome at the beginning of the XXI century. Madrid: Elsevier, 2005;217-231.
13. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States



- subjects. PLoS ONE 9(11): e112361. doi:10.1371/journal.pone.0112361.
14. Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vascular Surg* 2010;52:632-636.
  15. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol* 2014;171:390-397.
  16. Cefalu WT, Barkis G, Blonde L, Boulton AJ, et al. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:14-16.
  17. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diab Metab Syndr: Clinical Research & Reviews* 2015;9:299-304.
  18. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Endocrine Disorders* 2015;15:9.
  19. Liu X, Zhang Q, Wu H, Du H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:1339-1346.
  20. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol* 2015;15:816-822.
  21. Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, Fernández E, et al. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2014;8:197-204.

### 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.



## La paradoja de los endulzantes sin calorías

Gómez-Vázquez HM

### Resumen

Ante el consumo creciente de los endulzantes no calóricos, el médico debe hacer a sus pacientes recomendaciones fundamentadas acerca de la conveniencia de su ingestión. Para la realización de este artículo se revisaron en Pubmed las publicaciones de los últimos cinco años acerca de edulcorantes no calóricos. Los estudios epidemiológicos reportan aumento del riesgo de diabetes y mayor peso corporal con su consumo. Su creciente consumo corre en paralelo con el aumento poblacional del índice de masa corporal. A pesar de la gran cantidad de información, los datos epidemiológicos no se han confirmado por estudios controlados. No hay evidencia para recomendar los endulzantes sin calorías. Hay que procurar la disminución del dulzor general de la dieta.

**PALABRAS CLAVE:** edulcorantes no calóricos, diabetes, sobrepeso.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):204-208.

## The paradox of non-caloric sweeteners.

Gómez-Vázquez HM

### Abstract

Doctors have to advice their patients about the use of non-caloric sweeteners as an adjuvant in overweight and diabetes management. This paper presents the review of the last five years of literature concerning non-caloric sweeteners. Epidemiologic studies report a bigger risk of diabetes and weight increase. The increase in use of non-caloric sweeteners is paralleled by a generalized tendency to obesity. In spite of the enormous quantity of information, the epidemiologic data has not been confirmed by randomized trials. There in not enough evidence to advice properly our patients. The wise word would recommend trying to use plain water to accompany our meals.

**KEYWORDS:** non-caloric sweeteners; diabetes; overweight

Internista, práctica privada.

**Recibido:** 18 de julio 2016

**Aceptado:** noviembre 2016

### Correspondencia

Dr. Héctor Manuel Gómez Vázquez  
docgomezvazquez@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-Vázquez HM. La paradoja de los endulzantes sin calorías. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):204-208.



## ANTECEDENTES

Una ponencia en el pasado Congreso Nacional de Endocrinología me llamó la atención: trataba acerca de los efectos metabólicos de los endulzantes sin calorías. Me di cuenta de que la biología no es sencilla ni lógica y un alimento con sabor dulce podía tener efectos metabólicos, conductuales, ser inútil o incluso perjudicial. Me pareció fascinante el pensamiento por ser contrario a la intuición que lleva a tantas personas a seleccionar las opciones *light* por ser más saludables. El objetivo de este estudio es revisar la evidencia de la conveniencia de recomendar endulzantes bajos en calorías a pacientes con diabetes o sobrepeso.

## MÉTODOS

Búsqueda en Medline de *Artificial sweeteners, non-caloric sweeteners*, aplicando los filtros de los últimos cinco años, en idioma inglés y español, con resumen, en humanos. En un segundo tiempo se agregaron las frases *metabolic effects* y *randomized clinical trials*.

## RESULTADOS

La búsqueda de *Artificial sweeteners* arrojó 202,391 referencias. Al agregar los filtros mencionados + *reviews* mostró 1,590 y la búsqueda (*sucralose or acesulfame or aspartame*) and *metabolic effects*, solamente cuatro.

### Riesgo de diabetes tipo 2

El estudio epidemiológico francés<sup>1</sup> de 66,000 mujeres seguidas durante 14 años que comparó por autorreporte el consumo de bebidas azucaradas con edulcorantes sin calorías o jugos naturales encontró que las consumidoras de 359 a 603 mL/semana tenían una razón de aumento de riesgo de diabetes tipo 2 de 1.34 y 2.21 para los dos primeros grupos. El riesgo estaba media-

do sólo en parte por el índice de masa corporal. No se encontró asociación con el jugo de fruta.

El consumo habitual de bebidas azucaradas, *soft drinks* –refrescos–, se asocia con aumento del riesgo de diabetes tipo 2, aunque el efecto disminuye al considerar el índice de masa corporal. La evidencia que atribuye el efecto a endulzantes no calóricos es menos clara y podría deberse a causalidad inversa: los que tienden a aumentar de peso y tienen más riesgo recurren con más frecuencia a bebidas dietéticas.<sup>2,3</sup>

### Control de peso

Datos epidemiológicos<sup>4</sup> han demostrado asociación entre el consumo de endulzantes artificiales y el aumento de peso. La evidencia de una relación de causalidad es limitada. Estudios en animales han demostrado efecto metabólico de estos compuestos y los datos epidemiológicos provenientes de grandes estudios soportan la evidencia de una asociación entre su consumo y el aumento de peso en niños. Los estudios con distribución al azar son limitados y los datos no resultan concluyentes. La utilidad de los edulcorantes artificiales es motivo de controversia. Los datos observacionales sugieren que provocan aumento de peso por mecanismos que no son bien comprendidos, fenómeno de recompensa, *craving* o conductas adictivas por receptores opioides. Los estudios de intervención muestran, en cambio, reducción de la ingesta de calorías y pérdida ligera de peso.<sup>5</sup>

No hay evidencia concluyente para recomendarlos o no en la práctica habitual y cotidiana.<sup>6</sup>

Los estudios a corto plazo encuentran que la sustitución por fuentes calóricas podría ser útil para apoyar en el control de la glucemia y el peso corporal, pero la magnitud del efecto es de ligero a nulo, quizá debido a conductas de compensación de ingesta energética.<sup>7</sup>

Aunque es motivo de debate, la asociación entre el consumo de bebidas bajas en calorías y el aumento de peso podría atribuirse a un efecto en el eje entero-cerebral. Podrían inducir aumento del apetito debido a una señal psicobiológica ambigua –que desvincula el sabor dulce del contenido energético– que confunde los mecanismos de regulación del apetito. Se trata de una teoría solamente.<sup>8</sup>

Hasta ahora no se ha mostrado que los endulzantes sin calorías ayuden en el control de peso de los niños, aunque los estudios al azar tampoco han confirmado el aumento de peso. En contraste con los estudios *in vitro*, la administración intragástrica de 240 mL de solución endulzada sin calorías o con sucralosa no tuvo efecto en ghrelina, PYY, GLP-1 o vaciamiento gástrico. Estudios recientes muestran que los aditivos sin calorías afectan la secreción de hormonas entéricas cuando se combinan con alimentos energéticos.<sup>9</sup> Otras reportan un efecto benéfico de los aditivos no calóricos.<sup>10</sup>

### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la exposición frecuente a productos muy dulces altera las preferencias de sabor y promueve la tolerancia, con necesidad de cantidades mayores de alimentos dulces. Se habla, incluso, de una adicción a la recompensa como contribuyente a la generación de obesidad.<sup>11</sup> Pero no resulta claro el mecanismo por el que los edulcorantes sin calorías aumentan el riesgo de obesidad y la causalidad inversa y el índice de masa corporal o contribuyentes desconocidos deben tomarse en cuenta,<sup>12</sup> así como la propuesta de receptores del sabor dulce en la boca y el intestino, cuyas señales pueden influir en la generación de saciedad.<sup>13</sup>

### Microbioma

Suez y colaboradores describieron intolerancia a la glucosa en ratones expuestos a bebidas no

calóricas y regresión de tal efecto con la administración de antibiótico, deduciendo que estaba mediado por alteraciones de la microbiota. En un pequeño estudio piloto el mismo grupo encontró que en humanos que consumieron sacarina se produjo una respuesta glucémica elevada. La composición del microbioma era diferente desde antes del estudio, por lo que cierta composición podría favorecer o evitar el efecto adverso metabólico en los pacientes individuales.<sup>14</sup>

### Investigaciones controladas

En el estudio de Pepino y colaboradores, con diseño cruzado,<sup>15</sup> se estudiaron 17 pacientes obesos (IMC de 42) con HOMA <2.6 a prueba de tolerancia oral de 5 horas bebiendo 10 minutos antes de la carga de glucosa una bebida con sucralosa o agua. El grupo de sucralosa mostró mayor elevación pico de glucosa (4.2 vs 4.8 p=0.03), mayor área bajo la curva de insulina con p<0.03, 22% de pico mayor de secreción de insulina con p<0.02 y disminución en la sensibilidad a la insulina (p=0.01). No encontraron diferencias en GLP-1, GIP, ni en el área bajo al curva de glucagón. Concluyeron que la sucralosa afecta la respuesta de glucosa e insulina a la carga de glucosa en personas obesas.<sup>16</sup>

La evidencia, a la fecha, parece suficiente para concluir que las bebidas azucaradas contribuyen a la epidemia de obesidad y diabetes.<sup>17-20</sup>

## DISCUSIÓN

Si no hay evidencia suficiente para concluir que los edulcorantes sin calorías tienen relación causal con el mayor peso de los adultos, tampoco hay evidencia firme para recomendarlos como coadyuvantes para reducir peso. Debido a los factores de confusión en los estudios observacionales se necesitan estudios al azar para obtener conclusiones válidas.<sup>18</sup> Esta consideración resulta increíble dado el creciente consumo de los



endulzantes, los grandes intereses comerciales y la necesidad de contribuir a controlar el peso de las personas. Ciertamente, si tomamos en cuenta los "miles de millones de dólares gastados en endulzantes no calóricos (llama la atención que...) se haya realizado poca investigación de alta calidad."<sup>21</sup>

Pero sí queda claro que varios grandes estudios prospectivos de cohorte encontraron una relación entre el consumo de endulzantes artificiales y el incremento de peso<sup>22</sup> (por ejemplo, *The San Antonio Heart*, 3,682 pacientes seguidos por siete a ocho años) y los estudios de intervención no los encuentran de utilidad como medida aislada para la reducción de peso.<sup>23</sup>

Los estudios experimentales sugieren una promoción del apetito por el sabor dulce producido por los edulcorantes *light* (la llamada compensación). La recompensa al alimento tiene dos etapas: la sensorial y la posterior a la ingesta. La primera asciende al tálamo, la ínsula anterior y la corteza orbitofrontal,<sup>22</sup> también participa la amígdala. El sistema dopaminérgico mesolímbico reconoce el placer y la satisfacción tras el acto de alimentarse. La evidencia sugiere que los edulcorantes sin calorías no activan el sistema de recompensa de la misma manera que los naturales. La resonancia funcional muestra que la ingestión de azúcar produce depresión de la señal hipotalámica y agua<sup>24</sup> y el aspartame tampoco elevó la respuesta de insulina. Los autores concluyen que el sabor dulce y el contenido energético son necesarios para la respuesta hipotalámica y el mecanismo normal de adaptación. La pregunta es si promueven el deseo de consumo de alimentos dulces.

La Figura 1<sup>25</sup> ilustra la contemporaneidad (desde 1960 hasta 2010) del aumento progresivo poblacional del índice de masa corporal, el creciente aumento porcentual de población que consume endulzantes artificiales y la oferta en aumento

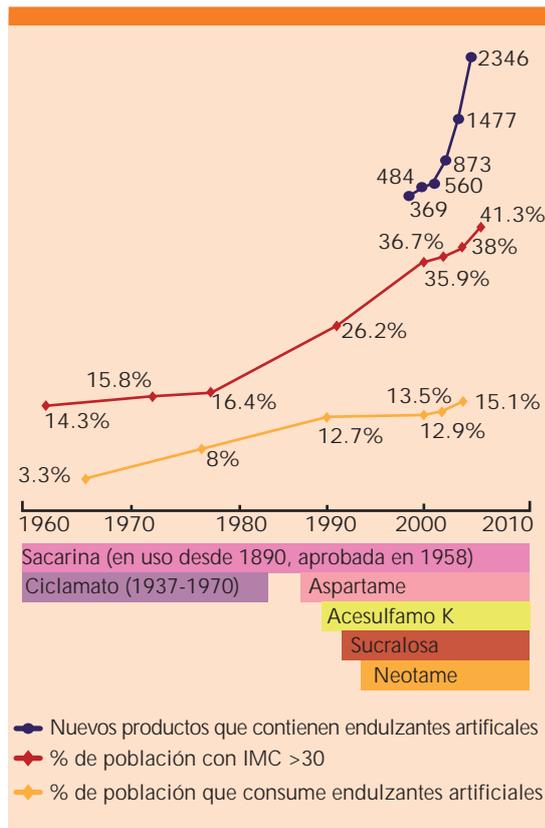


Figura 1. Contemporaneidad (desde 1960 hasta 2010) del aumento progresivo poblacional del índice de masa corporal, el creciente aumento porcentual de población que consume endulzantes artificiales y la oferta en aumento de nuevos productos *light*.

de nuevos productos *light*. Aunque la relación temporal no establece causalidad, cuando menos llama la atención hacia el hecho de que los productos bajos en calorías no resuelven el problema de la obesidad.

### CONCLUSIONES

La simple lógica de la reducción de calorías por endulzantes no calóricos falla y la utilidad y conveniencia de su consumo son dudosas, en el mejor de los casos.

Los estudios epidemiológicos y observacionales concluyen que su consumo es perjudicial. Los estudios controlados no han apoyado esta conclusión. Su consumo creciente corre en paralelo con el aumento de peso de la población.

Los principios de una alimentación sana prevalecen sobre las manipulaciones artificiales. La solución sabia sería *desendulzar* la vida. Acostumbrarse a acompañar la comida con agua<sup>26</sup> como siempre se ha hecho.

## REFERENCIAS

- Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, et al. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2013;97:517-523.
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;21:351-357.
- Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014;112:725-734.
- Brown JR, De Banate MA, Rother K. Artificial sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes* 2010;5:305-312.
- Roberts JR. The paradox of artificial sweeteners in managing obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:423.
- Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition* 2013;29:1293-1299.
- Gardner C. Non-nutritive sweeteners: evidence for benefit vs risk. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:80-84.
- Ferreira AV, Generoso SV, Teixeira AL. Do low-calorie drinks 'cheat' the enteral-brain axis? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:465-470.
- Sylvetsky A, Rother KI, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:1467-1480.
- Fernstrom JD. Non-nutritive sweeteners and obesity. *Annu Rev Food Sci Technol* 2015;6:119-136.
- Benton D. The plausibility of sugar addiction and its role in obesity and eating disorders. *Clin Nutr* 2010;29:288-303. 2010;29:288-303.
- Pereira MA. Sugar-sweetened and artificially-sweetened beverages in relation to obesity risk. *Adv Nutr* 2014;5:797-808.
- Low YQ, Lacy K, Keast R. The role of sweet taste in satiation and satiety. *Nutrients* 2014;6:3431-3450.
- Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* 2015;6:149-155.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 2013;36:2530-2535.
- Payne AN, Chassard C, Lacroix C. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes Rev* 2012;13:799-809.
- Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013;14:606-619.
- Anderson GH, Foreyt J, Sigman-Grant M, Allison DB. The use of low-calorie sweeteners by adults: impact on weight management. *J Nutr* 2012;142:1163S-1169S.
- Tryon MS, Stanhope KL, Epel ES, Mason AE, et al. Excessive sugar consumption may be a difficult habit to break: A view from the brain and body. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2239-2247.
- Raatz SK, Johnson LK, Picklo MJ. Consumption of honey, sucrose, and high-fructose corn syrup produces similar metabolic effects in glucose-tolerant and intolerant individuals. *J Nutr* 2015;145:2265-2272.
- Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, et al. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med* 2011;9:123.
- Qing Yang Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2010;83:101-108.
- Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117:673-680.
- Smeets PAM, de Graaf C, Stafleu A, van OschMJP, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1011-1016.
- National Center for Health Statistics. Prevalence of overweight, obesity and extreme obesity among adults: United States, trends 1960-62 through 2005-2006. National Health and Nutrition Examination Survey.
- Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world's diet. *Obes Res* 2003;11:1325-1332.



## El vértigo y su relación con el síndrome metabólico\*

Vázquez-Pérez M<sup>1</sup>, Ylhuicatzí-Rodríguez AC<sup>1</sup>, Ariza-Andraca CR<sup>2</sup>

### Resumen

La relación entre el vértigo y el síndrome metabólico se ha estudiado poco. Se han descrito diversas alteraciones moleculares, estructurales y funcionales que pueden explicar la existencia de vértigo en estos pacientes. En este artículo se analiza la epidemiología y la fisiopatología del vértigo en los pacientes con síndrome metabólico. Habrá que tener presente e indagar de manera propositiva las alteraciones del aparato vestibular en los pacientes con este síndrome.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome metabólico, síndrome metabólico y vértigo, vértigo, vértigo y diabetes, vértigo e hipertensión arterial, vértigo y aterosclerosis.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):209-217.

## Vertigo and its relation with metabolic syndrome.

Vázquez-Pérez M<sup>1</sup>, Ylhuicatzí-Rodríguez AC<sup>1</sup>, Ariza-Andraca CR<sup>2</sup>

### Abstract

The relationship between vertigo and metabolic syndrome and physiopathologic mechanisms has not been properly studied. Herein we analyze the epidemiology and the metabolic disorders related to vertigo. In patients with metabolic syndrome studying abnormalities in vestibular function should be considered.

**KEYWORDS:** metabolic syndrome and vertigo; dizziness; vertigo and diabetes; vertigo and high blood pressure; vertigo and atherosclerosis

*Giramos y giramos alrededor del sol;  
la luna gira alrededor de la tierra;  
no morimos de muerte  
morimos de vértigo.*

ARCHIBALD MACLEISH

\*Trabajo premiado en La Semana del Cerebro 2015. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>1</sup> Médicos pasantes en servicio social.

<sup>2</sup> Coordinador de los cursos de posgrado de alta especialidad en Medicina. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Recibido:** 2 de septiembre 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. C. Raúl Ariza Andraca  
craulariza@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Vázquez-Pérez M, Ylhuicatzí-Rodríguez AC, Ariza-Andraca CR. El vértigo y su relación con el síndrome metabólico. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):209-217.

## ANTECEDENTES

El vértigo es una disfunción del sistema vestibular que se caracteriza por sensación de movimiento rotatorio del cuerpo o de los objetos que lo rodean. Se le considera un síndrome de origen multifactorial y existen diversos enfoques para su diagnóstico y tratamiento. De acuerdo con su sitio de origen puede ser periférico, cuando la alteración se encuentra en el aparato cocleovestibular, y central si se localiza en alguna estructura del sistema nervioso central. Según su evolución, puede manifestarse de forma aguda o crónica, e incluso, ser intermitente, características que en ocasiones orientan a su causa.

El síndrome metabólico es una afección que alude a la conjunción de enfermedades que de manera independiente son aterogénicas y cuyos componentes son: hiperglucemia o franca diabetes, obesidad central, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Este síndrome representa en la actualidad un grave problema de salud pública en nuestro país, sobre todo por la creciente incidencia de obesidad, tendencia que continuará en los próximos años.<sup>1,2</sup>

Excepto la obesidad, los demás componentes del síndrome metabólico son causas reconocidas de vértigo<sup>3-5</sup> y podría asumirse que su frecuencia sería mayor, si se congregaran los factores etiológicos, como ocurre en los pacientes con síndrome metabólico.

Existe poca información de los mecanismos fisiopatológicos que relacionan el vértigo con el síndrome metabólico; en México, sólo se han realizado algunos estudios epidemiológicos y el propósito de este escrito es analizar las relaciones que existen entre estas dos afecciones, así como exponer los mecanismos que lo generan.

El vértigo y su relación con la aterosclerosis se conoce desde hace varios siglos, a esta variante

se le ha denominado vértigo vascular.<sup>3</sup> El primer informe en el que se asocia la variación de la glucemia con el vértigo data de 1864, aunque un siglo después se reconoció a la glucosa como uno de los elementos responsables de la correcta actividad funcional del oído interno.<sup>4</sup>

Hay registros de otras aportaciones desde mediados del siglo XIX, cuando diversos autores encontraron que las alteraciones en la presión arterial sistémica, las modificaciones de la glucemia, así como las consecuencias vasculares de ambas enfermedades son capaces de generar trastornos del equilibrio.<sup>5,6</sup>

### Epidemiología

En un subgrupo del Estudio de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES), en el que se investigó la existencia de vértigo en más de 5,000 adultos mayores de 40 años, se encontró prevalencia de 35%.<sup>7</sup> Esta entidad es causa frecuente de consulta en adultos mayores y guarda una relación proporcional con la edad; es decir, a mayor edad, mayor incidencia. En la etapa infantil el vértigo tiene prevalencia baja, menor a 1%.<sup>8</sup>

Agrawal y su grupo realizaron un estudio en el que se demostró claramente el incremento de la frecuencia de vértigo de acuerdo con la edad: 7% entre 65 y 74 años, 12% de 75 a 84 años y 18% en mayores de 85 años.<sup>9</sup> Asimismo, Yacovino y Hain encontraron que su frecuencia fue mas alta y afectó a más de 50% de la población mayor de 65 años.<sup>10</sup> En otro estudio se detectó que la diabetes mellitus fue la causa más común de trastornos laberínticos de origen metabólico.<sup>11</sup>

Llama la atención la escasa información estadística respecto al vértigo en nuestro país, los pocos estudios realizados han sido en grupos específicos que no permiten establecer una verdadera



frecuencia. En un estudio transversal realizado en Guadalajara, en el que se estudiaron 385 pacientes que acudieron a consulta por síntomas auditivos y vestibulares, se encontró que 25% tenía dos de los componentes del síndrome metabólico (diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipidemia).<sup>12</sup> Cuadro 1

Con el objeto de conocer el efecto que tiene el vértigo en la calidad de vida, Morales y Cárdenas recientemente estudiaron en el Hospital Juárez de México a 200 pacientes con vértigo periférico y se encontró que a 36% de ellos les generó discapacidad funcional moderada y a 38% discapacidad funcional severa, lo que demuestra las graves repercusiones del vértigo en la calidad de vida.<sup>13</sup>

Asimismo, la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) reveló que 41% de la población adulta en nuestro país padece síndrome metabólico. En relación con sus componentes, la prevalencia de hipertensión arterial fue de 31.5%, de hipercolesterolemia de 43% y de diabetes mellitus de 9%; el porcentaje en este último padecimiento refleja un incremento significativo con respecto a la ENSANUT 2000 (6%) y la ENSANUT 2006 (7%).<sup>14</sup>

**Cuadro 1.** Asociación entre los componentes del síndrome metabólico y el vértigo

Autor	Estudio	Pacientes	Asociación
Agrawal (Estados Unidos, 2009)	Transversal NHANES Disfunción vestibular clínica	Adultos >40 años (5,086 pacientes)	35% con vértigo (diabetes mellitus 54% hipertensión arterial 45%)
Chávez-Delgado (México, 2011)	Transversal Disfunción cocleovestibular (pruebas)	Adultos 29-88 años, promedio 62 años (385 pacientes)	Hipertensión arterial + diabetes mellitus + dislipidemia 57%

Un dato alarmante es que en 26 millones de adultos mexicanos se detectó sobrepeso y en 22 millones obesidad que en suma, representan 71% de la población de adultos.<sup>14</sup> Todo parece indicar que estas cifras se incrementarán en los próximos años y por el vínculo que tiene la obesidad con la diabetes mellitus podría asumirse que la frecuencia del vértigo también aumentará.

### Mecanismos de daño

Existe poca información de los mecanismos fisiopatológicos que el síndrome metabólico ocasiona en el sistema cocleovestibular, la mayor parte de los estudios están enfocados a la estría vascular y pocos describen detalladamente los cambios en el área de células oscuras, que es uno de los elementos anatomofuncionales más importantes del sistema vestibular.

Se han identificado algunas alteraciones ocasionadas por: modificaciones de las rutas metabólicas, alteraciones electrolíticas, dislipidemia, daño endotelial y micro y macroangiopatía. En otros tejidos se han encontrado varias condiciones que podrían ser similares a los daños ocasionados en el oído interno. A continuación se revisan los cambios que generan daño, particularmente a nivel vestibular.

### Hiperglucemia e hipoglucemia

La glucosa en los líquidos corporales guarda relación directa con las concentraciones de glucosa sérica, por ejemplo, cuando las cifras se alteran de forma brusca se establece un gradiente de concentración y disfunción transitoria de los sistemas de equilibrio osmótico presentes en el ojo, lo que se manifiesta como visión borrosa; de forma análoga, las variaciones bruscas de la glucemia en el oído interno generan un gradiente osmótico que puede provocar disfunción vestibular.<sup>3,11,12</sup> Estos cambios están regulados por la existencia de los receptores de insulina en el

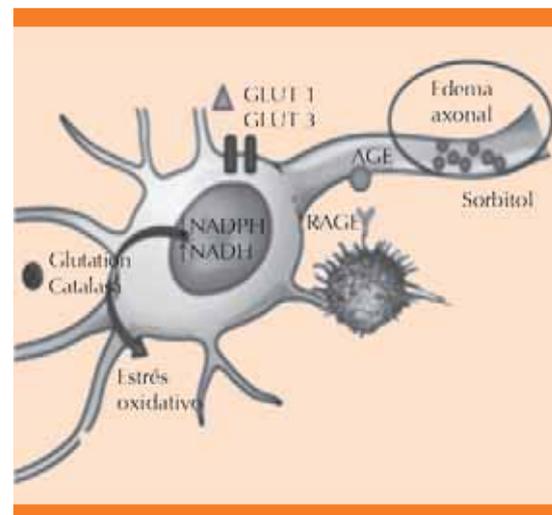
saco endolinfático<sup>15</sup> y por los transportadores de glucosa (GLUT-1) en la estría vascular y en el área de células oscuras<sup>11,16</sup> y debido a la existencia de estos receptores las concentraciones de glucosa mayores de 500 mg/dL o menores de 50 mg/dL generan alteraciones del equilibrio en forma aguda.

En el epitelio del saco endolinfático se sintetiza hialuronato a partir de glucosa,<sup>16</sup> la secreción y reabsorción de ésta y otras moléculas osmóticamente activas determinan el equilibrio osmótico del oído interno. En un estado hiperglucémico se origina un gradiente osmótico por aumento en la producción de hialuronato, lo que ocasiona retención hídrica endolinfática e hidrops, esto genera y perpetúa la disfunción cocleovestibular.

Las células del sistema nervioso utilizan la glucosa como sustrato energético primordial. La glucosa en la neurona penetra directamente, de manera que su concentración intraneuronal está directamente relacionada con las cifras de glucosa, su transporte intracelular es dependiente de GLUT-1; en estas condiciones, la ruta del metabolismo de la glucosa es a través de la vía de los polioles con la activación secuencial de dos enzimas; la aldosa reductasa (AR) y la sorbitol deshidrogenasa (SDH); para la activación de esta vía se requiere la participación de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH), que se activa en estados hiperglucémicos, lo que conduce a una depleción del NADPH con aumento intracelular de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), lo anterior explica la deficiencia de los sistemas antioxidantes dependientes del glutatión y catalasa que se han encontrado en los estados de hiperglucemia, secundario a esto, la generación de estrés y daño oxidativo.<sup>16</sup>

La hiperglucemia crónica en los diferentes tejidos da origen a productos de glucación

avanzada no enzimática (AGE), que son reconocidos por los receptores RAGE que están presentes en la superficie de los macrófagos, lo que promueve la degradación de fragmentos de la vaina de mielina del nervio vestibular, contribuyendo así a la génesis de la neuropatía del nervio vestibulococlear.<sup>17</sup> Por último, el incremento en la concentración de sorbitol, por ser una molécula con capacidad osmótica, propicia edema intramielínico que favorece la desmielinización y con ello alteraciones en la propagación de los impulsos nerviosos (Figura 1).<sup>18</sup>



**Figura 1.** Consecuencias metabólicas de la hiperglucemia en el tejido nervioso.

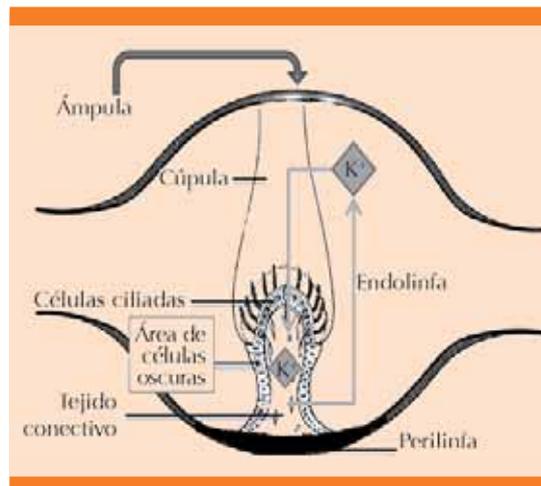
En ambientes hiperglucémicos se activan los receptores GLUT-1 y GLUT-3, lo que provoca depleción de NADPH y aumento de NADP inhibiendo los sistemas dependientes de glutatión y catalasa, que conduce a incremento del estrés oxidativo. En las vainas de mielina se generan productos de glucación avanzada (AGE) que son reconocidos por los receptores de productos de glucación avanzada (RAGE) de los macrófagos. La acumulación de sorbitol en la vaina del nervio produce edema intramielínico, estos dos últimos mecanismos promueven la degradación de la vaina, degradación axonal y disminución en los impulsos eléctricos.

Estudios ultraestructurales en modelos animales investigaron los cambios producidos por la diabetes durante un tiempo prolongado, en estos casos, por microscopía electrónica se reveló aumento intracelular en el número de lisosomas secundarios y acumulación de gotas lipídicas en el tejido conectivo del sáculo y del utrículo; estos cambios fueron proporcionales al grado de hiperglucemia inducida.<sup>19</sup> Otro estudio controlado efectuado también en diabetes inducida demostró prolongación significativa en el tiempo de latencia y disminución en la amplitud de los potenciales evocados vestibulares.<sup>6</sup>

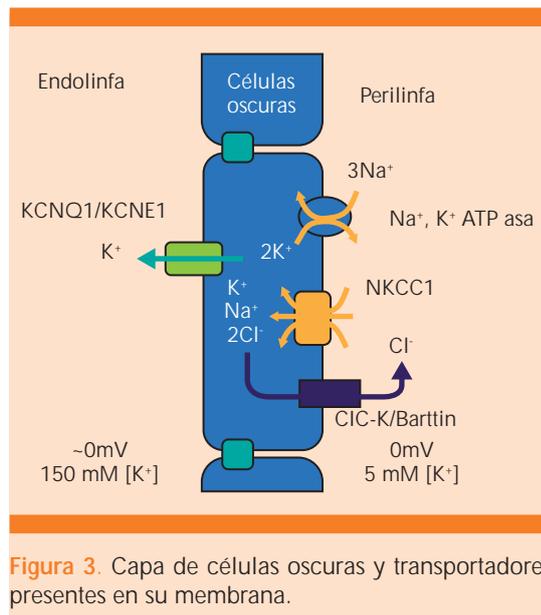
### Hiperinsulinemia

La resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia es la base fundamental de la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y es la anomalía encontrada con más frecuencia en las alteraciones del oído interno.<sup>20</sup> Las células oscuras presentes en el utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares forman una monocapa con uniones apretadas que constituyen la barrera eléctrica entre la endolinfa y la perilinfa, que es rica en mitocondrias y además contiene gran cantidad de transportadores, como la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, el cotransportador NKCC1,  $\text{Cl}^-/\text{K}^+$  Barttin y el  $\text{KCNQ1}/\text{KCNE1}$ , estos transportadores establecen una conducción unidireccional de  $\text{K}^+$ , lo que estimula un potencial eléctrico positivo y la generación del impulso nervioso (Figuras 2 y 3).<sup>21,22</sup>

La hiperinsulinemia disminuye la actividad de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en las células oscuras del sistema vestibular, lo que altera la comunicación y función de los sistemas enzimáticos y de transporte molecular mencionados; además, disminuye la remoción de potasio del espacio endolinfático y promueve acumulación de sodio a ese nivel, por lo que también estimula la retención hídrica.<sup>21</sup>



**Figura 2.** Circulación de los receptores de  $\text{K}^+$  en el sistema vestibular y localización del área de células oscuras.



**Figura 3.** Capa de células oscuras y transportadores presentes en su membrana.

Un estudio realizado con electronistagmografía informó una asociación directa entre concentraciones altas de insulina y valores anormales de los impulsos vestibulares, aun con valores normales en el audiograma, lo que demuestra que la lesión del sistema vestibular es independiente

de la porción auditiva; en ese mismo estudio, se destacó la importancia de la dieta baja en carbohidratos, porque al someter a los pacientes a una alimentación disminuida en hidratos de carbono, se redujeron marcadamente los síntomas en 90% de los casos estudiados.<sup>22</sup>

### *Hipertensión arterial sistémica*

El aumento y descenso repentino de la presión arterial son causas reconocidas de vértigo, lo que se explica por alteraciones del flujo sanguíneo en el aparato cocleovestibular. Las emergencias y las urgencias hipertensivas son condiciones de gravedad que pueden provocar hemorragia o vasoespasmo en diversas áreas del sistema nervioso central y en las estructuras correspondientes a la mácula y la cresta ampular del oído interno, lo que se manifiesta por pérdida progresiva o repentina del equilibrio. Asimismo, la hipertensión arterial también puede causar cambios iónicos en los potenciales de los estereocilios, que provoca disfunción de la sinapsis hacia la porción vestibular del nervio, y esto se refleja por alteraciones en la percepción espacial.<sup>23</sup>

En los casos de hipertensión arterial crónica, las evidencias indican que la lesión vestibular está propiciada por el daño endotelial.

### *Diabetes con macro y microangiopatía*

El daño ocasionado por macro y microangiopatía es el responsable de las secuelas a largo plazo de la diabetes mellitus. La lesión característica de la microangiopatía es el engrosamiento de la membrana basal y la formación de microaneurismas; estos hallazgos histológicos se han observado principalmente en el riñón, en los vasos retinianos y en los *vasa nervorum*. Estudios en modelos animales con diabetes inducida demostraron los cambios característicos de la microangiopatía en la microcirculación del oído interno. Las alteraciones mencionadas generan hipoxia endoneural,

desmielinización del VIII par, del ganglio espiral y degeneración de las vías auditivas centrales. Asimismo, la lesión de los capilares presentes en el área de células oscuras provoca alteraciones anatómicas y funcionales, como la pérdida estructural de las células ciliadas.

La aterosclerosis del sistema circulatorio posterior del encéfalo es la representación de la macroangiopatía diabética en esa zona, entre otras estructuras se afecta la arteria basilar, de la que depende la irrigación del cerebelo y el oído interno, por lo que se afecta el riego sanguíneo a este nivel, lo que explica que la primera manifestación de esta lesión sea el vértigo, éste, además, es el síntoma más común de la isquemia cerebral transitoria y, por tanto, puede ser una manifestación de la enfermedad vertebrobasilar;<sup>24</sup> la aterosclerosis en esta zona es responsable de 20% de todos los tipos de enfermedad vascular cerebral.

Un territorio importante de la circulación posterior del encéfalo y del tallo cerebral procede de las arterias vertebrales, que irrigan el oído interno a través de la arteria cerebelosa anteroinferior, que posee tres ramas: la vestibular, la coclear y la cocleo-vestibular; la rama vestibular irriga la mayor parte de la mácula utricular y las crestas de los conductos horizontal y superior, mientras que la rama vestibulo-coclear irriga una porción del utrículo y la cresta del conducto posterior. Las estructuras dependientes del flujo de estas arterias no muestran irrigación colateral, por lo que son altamente susceptibles a isquemia. El daño vascular puede provocar infartos y microinfartos cerebrales que se manifiestan por problemas auditivos, del equilibrio, así como motores y sensoriales.

### *Dislipidemia*

Aunque se desconoce el mecanismo intrínseco, en exámenes histológicos se ha encontrado que el aumento de las concentraciones de colesterol



LDL y de triglicéridos produce deterioro de las células ciliadas y de las estructuras laberínticas. Los estudios experimentales con dietas ricas en lípidos han revelado cambios patológicos en el área de las células oscuras y de las células ciliadas, cuya lesión aumenta cuando se asocia con hipertensión arterial. Además, el colesterol LDL limita el flujo de sangre vestíbulo-coclear al bloquear en las paredes vasculares la producción de óxido nítrico. La hipertrigliceridemia y la diabetes mellitus tipo 2 incrementan el estrés oxidativo favoreciendo la pérdida neurosensorial. Se ha propuesto que la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y la hiperfibrinogenemia disminuyen el flujo sanguíneo vestíbulo-coclear debido a hiperviscosidad.<sup>3</sup>

mediarios glucolíticos, un aumento en la producción de diacilglicerol, esta molécula es un activador natural de la proteincinasa C que interviene en los mecanismos de transducción de señales, en la regulación de diversos genes, en la producción de proteínas de la matriz extracelular, en la regulación del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1). Además, otro elemento importante es que se estimula la expresión de endotelina 1; todo lo anterior conduce a vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo. Esta hipoxia local genera la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se encarga de estimular la formación de microaneurismas.<sup>18</sup>

*Mecanismos moleculares de hipoxia*

En las células endoteliales de pacientes con diabetes mellitus existe, a partir de inter-

La Figura 4 muestra un esquema general del vértigo en el síndrome metabólico.

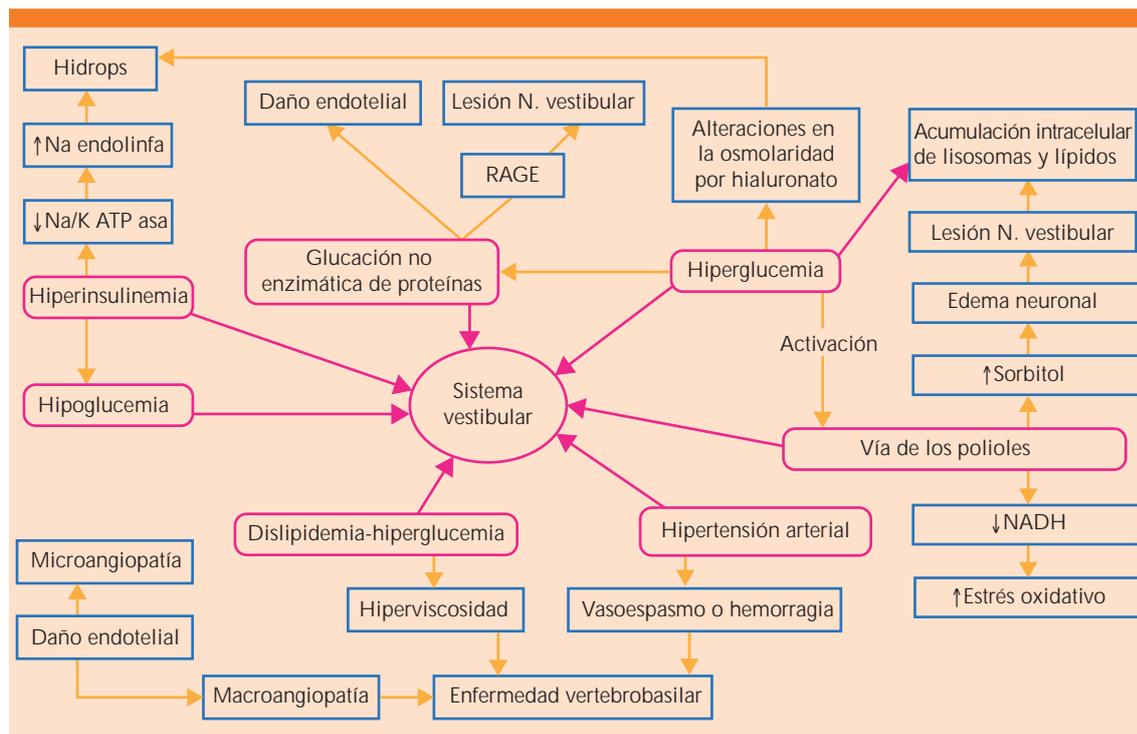


Figura 4. Esquema general del vértigo en el síndrome metabólico. RAGE: receptores de productos de glucación avanzada.

## EPÍLOGO Y CONCLUSIONES

El síndrome metabólico es una afección reconocida como causa de vértigo y todo indica que su frecuencia se incrementará en los próximos años. Existen suficientes bases de alteraciones metabólicas, de comunicación celular, molecular y ultraestructural que explican las causas del vértigo en los pacientes con síndrome metabólico. Es una asociación que se ha estudiado poco y que requiere mayor atención por los médicos (investigadores básicos, internistas, médicos generales, otorrinolaringólogos, audiólogos, endocrinólogos, diabetólogos y neurólogos). Los pacientes con vértigo deben estudiarse integralmente y tomar en cuenta no sólo el síntoma sensorial sino atender y, en su caso, investigar y tratar los componentes del síndrome metabólico.

Además del tratamiento sintomático, es necesario el enfoque patogénico, por lo que se requiere controlar los factores de riesgo y los componentes del síndrome metabólico.

Se necesita más investigación epidemiológica, básica y clínica para conocer mejor las repercusiones clínicas del síndrome metabólico en el síndrome vertiginoso. Detectar y tratar oportuna y eficazmente el síndrome metabólico podría disminuir la frecuencia y severidad del síndrome vertiginoso y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Grupo de Estudio del Síndrome Metabólico. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002;13:4-30.
- Zimmet P, MM Alberti KG, Serrano RM. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1371-1376.
- Church A. The vertigo of arterio-sclerosis. *Boston Med Surg J* 1892;17:699-703.
- Fischer JJ. Otologic aspects of vertigo. *N Engl J Med* 1949;241:142-144.
- Santos MA, Bittar RSM. Vertigo and metabolic disorders. *Int Tinnitus J* 2012;17:16-20.
- Pérez R, Ziv E, Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Laryngoscope* 2001;111:110-113.
- Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults. *Arch Intern Med* 2009;169:938-944.
- Rodas-Méndez ER, Cárdenas MI. Vértigo en niños y adolescentes. *An Orl Mex* 2012;57:69-72.
- Agrawal NT, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, et al. The prevalence of dizziness and its association with functional disability in a biracial community population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:288-292.
- Yacovino DH, Hain T. Vértigo agudo: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol Arg* 2004;29:14-23.
- Moreira Bittar RS, Botino MA, Simoceli L, Venosa A. Vestibular impairment secondary to glucose metabolic disorders: reality or myth? *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:800-805.
- Chávez RG, Gracida HG. Prevalencia de inestabilidad corporal en pacientes diabéticos de una población rural. *An Orl Mex* 2008;53:13-16.
- Morales AL, Cárdenas VMI. Evaluación de los pacientes con vértigo mediante el Cuestionario de Discapacidad por Vértigo (DHI). *An Orl Mex* 2014;59:59-65.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
- Knight LC, Saeed SR, Hradek GT, Schindler RA. Insulin receptors on the endolymphatic sac: an autoradiographic study. *Laryngoscope* 1995;105:635-638.
- Parker DA, Schindler RA, Moils CP, Lustig LR, Hradek GT. Hyaluronan synthesis in the adult guinea pig endolymphatic sac. *Laryngoscope* 1992;102:152-156.
- Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophages increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. *J Exp Med* 1984;160:197-207.
- Díaz-Flores M, Baiza-Gutman L, Ibáñez-Hernández MA, Pascoe-Lira D y col. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Méd Méx* 2004;140:437-446.
- Myers SF, Ross MD. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus II. Connective tissue and neuroepithelial pathology. *Acta Otolaryngol* 1987;104:40-49.
- Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:760-764.



21. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol* 1984;97:496-501.
22. Proctor CA. Abnormal insulin levels and vertigo. *Laryngoscope* 1981;91:1657-1662.
23. De Moraes Marchiori LL, de Almeida Rego Filho E, Matsuo T. Hypertension as a factor associated with hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:533-540.
24. Baloh RW. Vertebrobasilar insufficiency and stroke. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:114-117.

#### 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.

# grito de dolor



No. de registro sanitario 79836 SSA

Alivio rápido.

# grito de dolor



No. de registro sanitario 79836 SSA

Alivio rápido.



## Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis

Valdés-Solís E<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>

### Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por hiperproliferación recidivante de la piel, de causa y patogénesis multifactoriales. Afecta aproximadamente a 1-3% de la población en general. Durante los últimos diez años, en diversos estudios se ha encontrado que los pacientes con psoriasis tienen prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, esos estudios también sugieren una relación entre el síndrome metabólico y la psoriasis. El síndrome metabólico comprende una serie de condiciones fisiopatológicas relacionadas principalmente con aspectos metabólicos, como la resistencia y señalización a la insulina y leptina (Sx Met\_RI-Lep). Es un grupo de factores de riesgo que incluye obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial sistémica e intolerancia a la glucosa. Su importancia se debe a que duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, y aumenta la mortalidad incluso más que sus componentes por separado. La prevalencia mundial del síndrome varía en función del país y de los criterios utilizados para medirla; varía entre 15 y 47% de la población general. Las prevalencias publicadas también varían de acuerdo con las organizaciones que las emiten; tal es el caso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que indican que la prevalencia en México es de 14%, y al aplicar los criterios ATP-III asciende a 27%. Existen, por tanto, 6.7 y 14.3 millones de mexicanos afectados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ATP-III, respectivamente. La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas podría deberse a diversas causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) o tratamientos sistémicos prescritos. Cada vez son más los estudios que relacionan el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina con la psoriasis. En esta revisión bibliográfica se pretende sintetizar los mecanismos fisiopatológicos compartidos por ambos padecimientos, así como insistir en el cribado de los factores de riesgo cardiovasculares y del síndrome metabólico para prevenir o mejorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes con psoriasis.

**PALABRAS CLAVE:** resistencia a la insulina-leptina, psoriasis, síndrome metabólico.

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

<sup>2</sup> Internista. Doctor en Ciencias.  
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

**Recibido:** 5 de septiembre 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. José Juan Lozano Nuevo  
memaxa@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Valdés-Solís E, Lozano-Nuevo JJ. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):218-225.



Med Int Méx. 2017 March;33(2):218-225.

## Inflammation and metabolic syndrome due to insulin-leptin resistance in psoriatic patients.

Valdés-Solís E<sup>1</sup>, Lozano-Nuevo JJ<sup>2</sup>

### Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by relapsing skin hyperproliferation, with multifactorial pathogenesis and causes. It affects approximately 1% to 3% of the general population. During the past ten years, several studies have found that patients with psoriasis have a high prevalence of cardiovascular risk factors. Likewise, such studies also suggest a link between metabolic syndrome and psoriasis. Metabolic syndrome comprises a number of pathophysiologic conditions that mainly involves the metabolic aspects concerning insulin-leptin resistance and signaling (Sx Met\_RI-Lep). It is a group of risk factors including central obesity, atherogenic dyslipidemia, systemic hypertension and glucose intolerance. Its importance is due to its presence doubles the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and increases mortality higher than its separate components. The worldwide prevalence of the syndrome varies depending on the country and the criteria used; between 15% and 47% of the general population. The prevalence published also vary according to the organizations that issue; such is the case of the criteria of the World Health Organization (WHO) to handle a prevalence in Mexico of 14% and applying the criteria ATP-III rises to 27%, so there are 6.7 and 14.3 million Mexicans affected, according to the criteria of the World Health Organization and the ATP-III, respectively. The association of psoriasis with other systemic diseases may be due to various causes such as genetic predisposition, environmental factors (smoking, alcohol, sedentary lifestyle) or be influenced by systemic treatments used against psoriasis. More and more studies link the Sx Met\_RI-Lep with psoriasis. This paper summarizes the pathophysiological mechanisms shared by both pathologies, as well as emphasizes screening for cardiovascular risk factors and metabolic syndrome to improve treatment and prognosis of psoriasis.

**KEYWORDS:** insulin-leptin resistance; psoriasis; metabolic syndrome

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

<sup>2</sup> Internista. Doctor en Ciencias. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. José Juan Lozano Nuevo  
memaxa@yahoo.com

## ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por alteraciones en la

diferenciación y crecimiento epidérmico, además de alteraciones bioquímicas, inmunitarias y vasculares. El síndrome metabólico comprende una serie de condiciones fisiopatológicas que

principalmente implica aspectos metabólicos concernientes a la resistencia y señalización a la insulina y leptina, por ello se designa como síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina (Sx Met\_RI-Lep).

### Epidemiología

La psoriasis afecta aproximadamente 1-3% de la población general, aunque hay pocos estudios acerca de su incidencia y con resultados muy dispares. Los estudios realizados en África revelan una prevalencia mayor en los países del este (2%) que en los del oeste (0.3%); en tanto que es de 2.5% en americanos blancos, la mayoría originarios de países occidentales. La prevalencia parece ser menor en países asiáticos (0.3%), y en las poblaciones andinas de Sudamérica y Samoa no se ha reportado ningún caso.

En México, alrededor de 2% de la población general está afectada; esto es, 2.5 millones, de los que 25 a 30% (500 mil a 600 mil) pueden experimentar un cuadro clínico moderado a severo; aunque existen pocos estudios que corroboren esto. No hay diferencia de género en la prevalencia o en las características clínicas, aunque en algunos estudios se ha registrado una edad de comienzo más temprana en las mujeres. Las lesiones iniciales sobrevienen en la tercera década de la vida en la mayoría de los pacientes, con manifestación leve en aproximadamente 42% de la población; moderada en 24% y severa en 9%.

### Etiopatogenia

La psoriasis muestra elevada frecuencia de antecedentes familiares, un tercio de pacientes con psoriasis en placas tiene un familiar de primer grado afectado. El riesgo de padecer psoriasis es de 41% si ambos padres están enfermos; de 14% si sólo uno de ellos lo está y de 6% si se trata de uno de los hermanos.

Se han identificado 10 locus cromosómicos vinculados con la psoriasis (PSORS1-10); el de mayor importancia es PSORS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la región HLA, responsable de 50% de la carga genética de la psoriasis. En esta región se encuentra el alelo HLA-Cw6, que incrementa 10 a 20 veces el riesgo de padecerla y está en 90% de los pacientes con psoriasis de comienzo temprano y en 50% de los de comienzo tardío, frente a 7% de la población control.

Los estudios en gemelos demuestran concordancia de 67% en monocigóticos y de 18% en dicigóticos. La concordancia en gemelos monocigóticos no es de 100%, lo que sugiere causalidad multifactorial, con interacción entre factores genéticos y ambientales.

*Factores ambientales:* numerosos factores ambientales se han implicado en el desencadenamiento y agravamiento de la psoriasis.

*Infecciones:* las infecciones estreptocócicas del aparato aerodigestivo superior desencadenan y agravan la psoriasis, especialmente la forma en gotas en niños y adolescentes. Los pacientes con VIH tienen una prevalencia similar a la de la población general, aunque de comienzo más brusco, mayor afectación palmo-plantar, ungueal y de los pliegues y mayor frecuencia de formas pustulosas y artropáticas graves.

*Factores psicológicos:* el estrés psicológico se relaciona con la aparición o empeoramiento de la psoriasis y, a la inversa, ésta se ha vinculado con la alteración de la calidad de vida y considerable efecto psicológico en los pacientes.

*Tabaquismo:* el tabaquismo confiere mayor riesgo de padecer psoriasis, especialmente de formas pustulosas; la supresión de este hábito se correlaciona con alivio de la pustulosis palmo-plantar.



*Alcohol:* el consumo excesivo de alcohol se asocia con mayor riesgo de padecer psoriasis, mayor gravedad de la misma y falta de respuesta al tratamiento.

*Dieta:* los estudios respecto a la influencia de la dieta en la psoriasis no son concluyentes. Se considera que la dieta vegetariana, de bajo contenido calórico y rica en ácidos grasos poliinsaturados puede resultar benéfica.

*Fármacos:* los betabloqueadores, litio, antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, tetraciclinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, clonidina, antagonistas del calcio, etc. se han relacionado con la inducción o exacerbación de la psoriasis. Puede ocurrir rebote con ciclosporina o efalizumab (30% de casos).

*Traumatismos:* la cuarta parte de los pacientes con psoriasis experimenta fenómeno de Koebner, especialmente los pacientes con enfermedad activa.

### Inmunopatogenia

La psoriasis ha dejado de considerarse sólo un trastorno primario de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, para interpretarse como una enfermedad de la respuesta inmunológica innata (células dendríticas, neutrófilos, macrófagos, células NK y queratinocitos) y adaptativa (linfocitos T CD4 y CD8+) para el inicio y mantenimiento de las placas de psoriasis.

El papel de los linfocitos T se divide en tres procesos:

#### *Activación de las células T*

La activación de los linfocitos T requiere una secuencia de dos pasos: la presentación del antígeno por parte del complejo mayor de his-

tocompatibilidad (CMH) al receptor del linfocito T y la coestimulación, sin la que se produciría anergia o apoptosis del linfocito T. Este segundo paso consiste en la interacción entre moléculas localizadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno y el linfocito T. Las células presentadoras de antígeno, principalmente células de Langerhans en la epidermis, y células dendríticas y macrófagos en la dermis, incorporan un antígeno (queratina, antígeno bacteriano) mediante la unión al complejo mayor de histocompatibilidad en su superficie y migran a los ganglios linfáticos.

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno de función linfocitaria 3 (LFA-3) de la célula presentadora de antígeno interaccionan con el LFA-1 y CD2 de la célula T y el CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígeno se unen al CD28 de la célula T.

Las células T pueden diferenciarse hacia Th1, Th2, Th17 o células T reguladoras, en función de las señales de estimulación, coestimulación y de las citocinas liberadas por las células presentadoras de antígeno.

La psoriasis se ha considerado una enfermedad Th1, con predominio de células T CD4 en la dermis y CD8 en la epidermis; sin embargo, también se ha implicado otro tipo de linfocitos T CD4+ conocidos como Th17.

#### *Migración a la piel*

Los linfocitos T activados entran en el sistema circulatorio mediante interacciones moleculares con las selectinas P y E de las células endoteliales para migrar a la piel.

#### *Efectos de las citocinas*

Una vez en la piel, los linfocitos T se encuentran con el antígeno desencadenante y liberan cito-

quinas Th1, principalmente IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ , mientras que las células Th17, en respuesta a la IL-23 producida por células dendríticas, macrófagos y queratinocitos, liberan citocinas Th17, como IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-22 e IL-26.

El IFN- $\gamma$  promueve la proliferación de los queratinocitos al inhibir la apoptosis, e induce la liberación de TNF- $\alpha$  al aumentar la respuesta inflamatoria. El TNF- $\alpha$  incrementa la síntesis de otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, factor nuclear  $\kappa$ B), la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, el factor de crecimiento endotelial vascular y la proliferación de queratinocitos.

Los queratinocitos producen IL-6, IL-8, factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) y TGF- $\beta$ . La IL-8 causa quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos T y promueve hiperproliferación epidérmica y angiogénesis. La IL-6 y el TGF- $\alpha$  estimulan la proliferación de queratinocitos. Además, el TGF- $\alpha$  estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular por los queratinocitos, y aumenta la angiogénesis y la permeabilidad vascular.

### Comorbilidades

La psoriasis ha dejado de ser una enfermedad exclusivamente cutánea para convertirse en una enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones sistémicas. Por lo general, se trata de padecimientos con bases patogénicas comunes. De manera habitual, las comorbilidades se manifiestan años después del comienzo de la psoriasis y afectan sobre todo a pacientes con psoriasis grave.

Las que se asocian con mayor frecuencia con la psoriasis son: síndrome metabólico (incluida la obesidad), riesgo cardiovascular (aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

alteraciones hepáticas, artropatía, enfermedad de Crohn, neoplasias, alteraciones psicológicas y de la calidad de vida y hábitos tóxicos.

### Síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina

Es un grupo de factores de riesgo que incluye obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión e intolerancia a la glucosa. Su importancia se debe a que duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, y aumenta la mortalidad más que sus componentes por separado.

La prevalencia mundial del síndrome varía de 15 a 47% de la población general en función del país y de los criterios utilizados. Las prevalencias publicadas también varían de acuerdo con las organizaciones que las emiten; tal es el caso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que indican una prevalencia en México de 14%, pero al aplicar los criterios ATP-III asciende a 27%, por tanto, existen 6.7 o 14.3 millones de mexicanos afectados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ATP-III, respectivamente.

El síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina podría constituir un factor de riesgo de determinados tipos de cáncer, como el de colon.

Los criterios más utilizados en el diagnóstico son los del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III), por su facilidad de aplicación en la clínica y su mayor correlación con la enfermedad cardiovascular. Estudios recientes vinculan la psoriasis, sobre todo las formas moderadas o graves, con mayor prevalencia del síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina o con alguno de sus componentes. Esta asociación comienza entre la cuarta y quinta décadas de la vida y se incrementa con la edad.



**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

**EL ANTIHIPERTENSIVO  
CON BENEFICIOS  
METABÓLICOS**

Línea  
*cardiometabólica*

**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1938



Reg. 309M2014 SSA IV

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

**Eficacia antihipertensiva ARA II  
a lo largo de 24 horas <sup>1</sup>**

**Beneficios metabólicos  
comprobados**

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

REFERENCIAS: 1. Burnier M. Telmisartán: a Different Angiotensin II Receptor Blocker Protecting a Different Population? The Journal of International Medical Research. 37(6): 1662-1679, 2009. 2. Wago, T. et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartán. Hypertension Research. 33, 796 - 801, 2010. 3. Reporte del estudio de bioequivalencia de Telmisartán tabletas. BK-REP-11-047.



De acuerdo con las nuevas guías del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) para el diagnóstico de este síndrome, deben cumplirse al menos tres de los siguientes cuatro criterios: obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.

Se consideran criterios de diagnóstico concentraciones de glucosa basal mayores de 100 mg/dL o recibir tratamiento hipoglucemiante. Numerosos estudios asocian la psoriasis (sobre todo las formas moderadas o graves) con intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina (con o sin hiperinsulinemia).

#### **Asociación entre psoriasis y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina. Mecanismos patogénicos comunes**

La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas podría deberse a diversas causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) y tratamientos sistémicos. Cada vez son más los estudios que relacionan este síndrome con la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, debido a mecanismos patogénicos comunes. Otra posible causa es el sesgo de Berkson (una enfermedad puede favorecer la detección de otra), como ocurre con frecuencia en estudios de pacientes hospitalizados.

Al igual que la psoriasis, el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina se distingue por el aumento de la actividad de las células Th1 y en su aparición están implicadas las mismas citocinas que intervienen en la psoriasis. El tejido adiposo (en especial el intrabdominal) actúa como un órgano endocrino capaz de secretar ácidos grasos, citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10), hormonas (como leptina) y factores trombóticos.

El exceso de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias ocasiona resistencia hepática a la insulina y produce factores inflamatorios, como proteína C reactiva. El TNF- $\alpha$  disminuye la sensibilidad a la insulina, aumenta la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y promueve la hipertensión, a la que contribuye la angiotensina II, debido a su efecto vasoconstrictor.

La hiperglucemia y los ácidos grasos libres constituyen el sustrato para la producción hepática de triglicéridos, que a su vez disminuyen las concentraciones circulantes de HDL.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos, que está elevada en pacientes con obesidad y estimula la producción de citocinas Th1 por los linfocitos y el tejido adiposo.

La adiponectina es una hormona con funciones antiaterogénicas; aminora la resistencia a la insulina e inhibe la producción de TNF- $\alpha$  por los macrófagos. Se secreta en cantidades inferiores en el adipocito de obesos con psoriasis. Las citocinas inflamatorias originadas en la piel actuarían en el tejido adiposo promoviendo la obesidad y, a su vez, los mecanismos inflamatorios implicados en ésta y en el síndrome metabólico contribuirían a la inflamación dérmica observada en la psoriasis.

En México, Valdés-Solís y colaboradores del Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizaron un estudio para evaluar la asociación entre el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina y la severidad de la psoriasis; incluyeron 132 pacientes, de los que 73% eran obesos y 37% tenían síndrome metabólico. Se encontró significación estadística entre el síndrome y la severidad de la psoriasis ( $p < 0.001$ ), así como con el consumo de tabaco, el tipo de tratamiento y, de manera independiente, elevación de la hemoglobina glucosilada ( $p < 0.001$ ).

### Tratamientos contra psoriasis y diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento antidiabético con agonistas del receptor del péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1, exenatida y liraglutida) ha atenuado la psoriasis. En casos clínicos se reporta mejoría tras pocos días de tratamiento, lo que sugiere que se debe no sólo a la pérdida de peso producida por los análogos del GLP-1, sino a la acción inmunomoduladora en la placa de psoriasis. Los análogos del GLP-1 disminuyen el número de células INKT (*invariant natural killer T*) en las lesiones psoriásicas, lo que es una posible explicación de la rápida mejoría. También se han encontrado receptores de GLP-1 en numerosas células del sistema inmunitario (timocitos, esplenocitos y células T reguladoras). Después de un puente gástrico el alivio que se observa en la psoriasis se debe a la pérdida de peso, pero también podría deberse al aumento del GLP-1 endógeno que ocurre en estos pacientes. No hay reportes de mejoría con análogos del GLP-1 en artritis psoriásicas.

El tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica puede interferir con la evolución de la obesidad y la diabetes tipo 2, especialmente si se basa en glucocorticoides sistémicos.

Los esteroides tópicos potentes crónicamente administrados sobre superficies extensas de psoriasis pueden absorberse y tener consecuencias sistémicas (síndrome de Cushing y supresión suprarrenal al suspender el tratamiento). El hígado graso en pacientes con psoriasis y artritis contraindica el metotrexato o confunde su hepatotoxicidad durante el tratamiento. Asimismo, la obesidad y la diabetes tipo 2 aumentan la tendencia a la fibrosis hepática del tratamiento con metotrexato. La toxicidad hepática del metotrexato es mayor en pacientes con artritis psoriásica que en sujetos con artritis reumatoide, y esta diferencia podría deberse a su asociación

más frecuente con obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso. Por esta razón, al momento de elegir un tratamiento de segunda línea contra la artritis psoriásica, como el metotrexato, deben considerarse estas alteraciones metabólicas y hepáticas. Las mismas precauciones deben tenerse en cuenta si se va a tratar con leflunomida, que también puede causar alteraciones hepáticas, aún más cuando se administra junto con metotrexato. La administración sistémica del retinoide acitretina puede agravar la hipertrigliceridemia de la obesidad y de la diabetes tipo 2.

La ciclosporina se indica en artritis psoriásica con menos frecuencia y en dosis menores que en trasplantes, pero puede aumentar la incidencia y severidad de la diabetes tipo 2. Además, los antimaláricos, como la hidroxicloroquina, disminuyen la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 (diabetes incidente), y mejoran el control glucémico en pacientes con artritis psoriásica y reumatoide. La hidroxicloroquina reduce las glucemias mediante la reducción del estado proinflamatorio y también por aumento en el número de receptores insulínicos en las células diana debido a disminución de su catabolismo lisosomal.

Algunos inhibidores del TNF- $\alpha$  tienen menor efecto antipsoriásico en pacientes obesos y al mismo tiempo limitan la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 al minimizar la resistencia insulínica causada por la inflamación, también es posible que disminuyan la inflamación en los islotes de Langerhans con mejoría de la secreción de insulina que se ha visto también con antagonistas de los receptores de interleucina 1. La disminución de la resistencia insulínica con los inhibidores del TNF- $\alpha$  no se debe a pérdida de peso. Hay una relación directa entre el alivio de la psoriasis con tratamientos sistémicos y la reducción de la resistencia insulínica, pacientes diabéticos tratados con inhibidores del TNF- $\alpha$  y sin ajustes en su medicación antidiabética



sufrieron hipoglucemias severas. El alivio de la diabetes obtenido con los inhibidores del TNF- $\alpha$  puede desaparecer con la suspensión de los tratamientos contra la psoriasis.

En conclusión, es necesaria la profilaxis o tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares (tradicionales y no tradicionales) en pacientes con psoriasis severa para mejorar su pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valdés-Solís E, Corado García, Lozano-Nuevo JJ, Rubio-Guerra AF. Asociación entre severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico. *Med Int Méx* 2016;32:190-200.
2. Gelfand JM, et al. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:24-28. doi:10.3899/jrheum.120237.
3. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 2010;20:593-598.
4. Jurado SCF y col. Psoriasis y síndrome metabólico. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2013;22(2).
5. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 2009;6:813-820.
6. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:753-763.
7. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:782-785.
8. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010;220:38-43.
9. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-714.
10. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-1361.
11. Morell L, Carrascosa JM, Ferrándiz C, García-Bustinduy M, et al; Grupo Español de Psoriasis. Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:354-364.
12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-1350.
13. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
14. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, et al. Psoriasis arthritis: A systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010;13:300-317.
15. Zeichner JA, Lebwohl MG, Menter A, Bagel J, et al. Psoriasis process of care consensus panel. Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. *Cutis* 2010;86(3 Suppl):5-31.
16. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23:114-118.
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;8:4-6.
18. Carrillo-Esper R, Sánchez Zúñiga MJ, Elizondo-Argueta S. Síndrome metabólico. *Rev Fac de Med UNAM* 2011;49:98-104.
19. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;1-8. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
20. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol* 2011;164:667-670.
21. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-1006.
22. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;Feb 7. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04450.x.
23. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:2181.
24. Buysschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38:86-88.
25. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-1069.



## Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Montaño-Sosa M<sup>1</sup>, Aragón-Torres J<sup>1</sup>, Girón-Arellano I<sup>1</sup>, Reséndiz-Meléndez E<sup>1</sup>, Ahumada-Ayala M<sup>2</sup>

### Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerosa ocupa el primer lugar mundial en morbilidad y mortalidad. El principal factor de riesgo de enfermedad es el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). El tratamiento farmacológico de elección para reducir el C-LDL son las estatinas; sin embargo, han sido insuficientes para eliminar el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con formas primarias de hipercolesterolemia relacionadas con mutaciones genéticas, o intolerantes a estatinas. Es de gran importancia el desarrollo de nuevos fármacos para abatir el riesgo que persiste a pesar de la administración de estatinas. La proconvertasa subtilisina-kexina 9 (PCSK9) es un regulador primordial de la cantidad de receptores de LDL, ya que su función es dirigir dichos receptores a su destrucción lisosomal. El advenimiento de anticuerpos monoclonales para bloquear la PCSK9 ha permitido mejorar la cantidad y eficiencia de los receptores de LDL, de esto resulta la disminución notable del colesterol circulante. Hasta el momento, la eficacia e inocuidad de estos anticuerpos resultan aceptables, y los datos preliminares en cuanto a su efecto en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son alentadores.

**PALABRAS CLAVE:** PCSK9, colesterol, C-LDL, riesgo cardiovascular, anticuerpos monoclonales, estatinas, evolocumab, alirocumab, inclisiran.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):226-237.

## Inhibition of PCSK9: a new alternative for cholesterol reduction and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease.

Montaño-Sosa M<sup>1</sup>, Aragón-Torres J<sup>1</sup>, Girón-Arellano I<sup>1</sup>, Reséndiz-Meléndez E<sup>1</sup>, Ahumada-Ayala M<sup>2</sup>

### Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease represents the leading cause of morbidity and mortality in most countries. The main risk factor for

<sup>1</sup> Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Maestro Emérito de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México.

**Recibido:** 20 de diciembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. Miguel Ahumada Ayala  
ahumadam1@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Montaño-Sosa M, Aragón-Torres J, Girón-Arellano I, Reséndiz-Meléndez E, Ahumada-Ayala M. Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):226-237.



developing this disease is low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The pharmacological treatment of choice for reducing LDL-C is statins; however, in spite of the widespread use of statins, these drugs have been insufficient to eliminate cardiovascular risk. This residual risk is most relevant in patients with primary forms of hypercholesterolemia associated with genetic mutations, or in those who are intolerant to statins. The development of new drugs to reduce residual cardiovascular risk is of vital importance. Proprotein convertase subtilisin-kexin 9 (PCSK9) is an important regulator of the amount of LDL receptors since its function is to direct these receptors to their lysosomal destruction. The development of monoclonal antibodies to block extracellular PCSK9 has allowed us to improve the quantity and efficiency of LDL receptors, resulting in a significant decrease in plasma cholesterol. Efficacy and safety of these antibodies is currently considered acceptable and preliminary data are encouraging but still insufficient to assess the favorable impact of these antibodies in reducing cardiovascular morbidity and mortality.

**KEYWORDS:** PCSK9; cholesterol; LDL-C; cardiovascular risk; monoclonal antibodies; statins; evolocumab; alirocumab; inclisiran

<sup>1</sup> Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Maestro Emérito de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

#### Correspondence

Dr. Miguel Ahumada Ayala  
ahumadam1@hotmail.com

## ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECV) es la primera causa de muerte en el mundo, por lo que su prevención es el mayor reto de salud pública. Para el año 2030 se prevé que haya más de 2.3 millones de casos, con un costo estimado de más de un millón de millones de dólares anuales, a menos que se tomen medidas urgentes enfocadas a reducir las cifras de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL),<sup>1</sup> que son el origen de este padecimiento.

La molécula de LDL es esférica; su diámetro mide 220 nm y pesa aproximadamente 3,000 kDa.<sup>2</sup> La partícula contiene 1,500 moléculas de ésteres de colesterol en un núcleo hidrofóbico, rodeado por una monocapa anfipática que incluye 800 moléculas de colesterol libre y 500 moléculas de fosfolípidos. Cada partícula de LDL tiene una sola copia de apolipoproteína B100 (APO

B100, peso molecular 500 kDa), que conforma una sexta parte del peso total de la lipoproteína.<sup>3</sup>

Las moléculas de LDL son el producto final de la vía endógena de síntesis de colesterol. Ésta se inicia con la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que paulatinamente pierden sus triglicéridos por acción de la lipasa de las lipoproteínas plasmáticas, y después por la lipasa hepática hasta convertirse en una molécula madura de LDL, prácticamente desprovista de triglicéridos.<sup>2</sup>

Las LDL envían el colesterol a la periferia; sin embargo, cuando su concentración se eleva pueden permear las paredes vasculares y sufrir en el espacio subendotelial la oxidación de sus moléculas, lo que activa un proceso inflamatorio e inmunológico en la pared arterial. De esto resulta el reclutamiento de células inmunocompetentes de estirpe mononuclear<sup>2</sup> y la fagocitosis

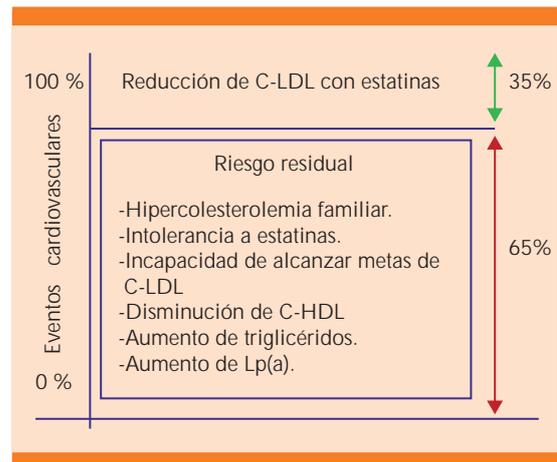
de las LDL oxidadas por los receptores basureros (*scavenger*) de los macrófagos, que se convierten en células espumosas, principal componente lipídico de la placa de ateroma.

Las estatinas son el tratamiento farmacológico de elección para reducir las concentraciones circulantes de LDL. Numerosos estudios de prevención primaria y secundaria, con distribución al azar y controlados con placebo han demostrado que estos medicamentos son relativamente seguros y con baja incidencia de efectos adversos.<sup>4</sup> Las estatinas han permitido disminuir no sólo la concentración de C-LDL, sino también el riesgo cardiovascular (la reducción de 1 mmol de C-LDL, que equivale a 38 mg reduce 20% el riesgo cardiovascular).<sup>5</sup>

Aunque en general las estatinas son medicamentos bien tolerados, algunos pacientes (10-15%) sufren efectos adversos, principalmente mialgias que pueden convertirse en miopatías, o en raros casos rhabdomiólisis que impiden su administración.<sup>5</sup>

El riesgo cardiovascular residual es el que persiste después de ingerir las dosis máximas toleradas de estatinas, solas o con otros medicamentos. Se debe, en primer lugar, a intolerancia a estatinas, a factores como la reducción insuficiente del C-LDL, el incremento de la lipoproteína a [Lp(a)] y triglicéridos, o cifras reducidas del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). En este último caso se sabe que los pacientes con bajas concentraciones de HDL tienen mayor riesgo cardiovascular; sin embargo, hasta ahora no se ha podido demostrar el beneficio de medicamentos como los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), dirigidos a incrementar las HDL como objetivo principal del tratamiento (Figura 1).<sup>1,6</sup>

La meta terapéutica en pacientes con enfermedad cardiovascular es alcanzar cifras de C-LDL



**Figura 1.** A pesar del tratamiento con estatinas, hay pacientes en alto riesgo de tener eventos cardiovasculares. Este riesgo está dado por factores no modificables, como la edad y el sexo, y potencialmente modificables. En conjunto, este riesgo se llama "riesgo cardiovascular residual". Tomada de la referencia 1.

<70 mg/dL;<sup>3,7</sup> sin embargo, la eficacia de la monoterapia con estatinas es apenas de 37%. Ante este hecho, el clínico se enfrenta a la opción de incrementar la dosis hasta el máximo recomendado o prescribir estatinas de mayor potencia. Desafortunadamente, con ninguna de estas opciones se han alcanzado las metas terapéuticas.<sup>8</sup> En cuanto a la adición de un segundo fármaco hipolipemiente, se ha observado que la combinación de estatinas y niacina ha aumentado la eficacia a 46%, pero esta última no ha mostrado beneficio cardiovascular y no es bien tolerada por los pacientes, mientras que las estatinas con fibratos disminuyen la efectividad a 35%.<sup>9,10</sup> Estas combinaciones de fármacos elevan el costo y el riesgo de efectos colaterales. Hasta ahora cualquier monofármaco diferente a las estatinas tiene eficacia similar a la del placebo.<sup>11</sup>

Una de las combinaciones más prescritas es la de estatinas con 10 mg de ezetimiba (frecuentemente simvastatina y ezetimiba). Aunque el estudio Improve-it plantea la superioridad de esta combinación sobre las estatinas solas, el significado



real de este estudio ha sido muy cuestionado y el costo de la combinación resulta muy elevado.<sup>2</sup>

Un número significativo de pacientes tienen riesgo cardiovascular alto a causa de formas primarias de hipercolesterolemia. Estas formas hereditarias (hipercolesterolemia familiar) incluyen: deficiencia del receptor de Apo B-LDL, Apo B defectuosa familiar y mutaciones con ganancia de la función de PCSK9.<sup>3,12</sup>

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica tiene prevalencia estimada de 1:200 a 1:500 en la población general.<sup>2</sup> Los pacientes deben tratarse con estatinas combinadas con un segundo fármaco (resinas quelantes de colesterol o ezetimiba);<sup>13</sup> sin embargo, a pesar de esto, muy pocos alcanzan las metas terapéuticas y se encuentran en alto riesgo cardiovascular.

La forma homocigótica es una enfermedad mucho más rara (1:1,000,000). Los pacientes no responden a medicamentos orales, ya que según el tipo de mutación en el gen del receptor de LDL (R-LDL), algunos son incapaces de producir receptores funcionales, mientras que otros generan receptores con apenas 5 a 25% de su actividad normal.<sup>13</sup>

De los datos anteriores puede concluirse que para reducir el riesgo cardiovascular residual es imperativo el desarrollo de nuevos fármacos más potentes y seguros, que tengan un espectro de acción farmacológica más amplia y que faciliten el apego de los pacientes al tratamiento.

### Biología de la molécula PCSK9

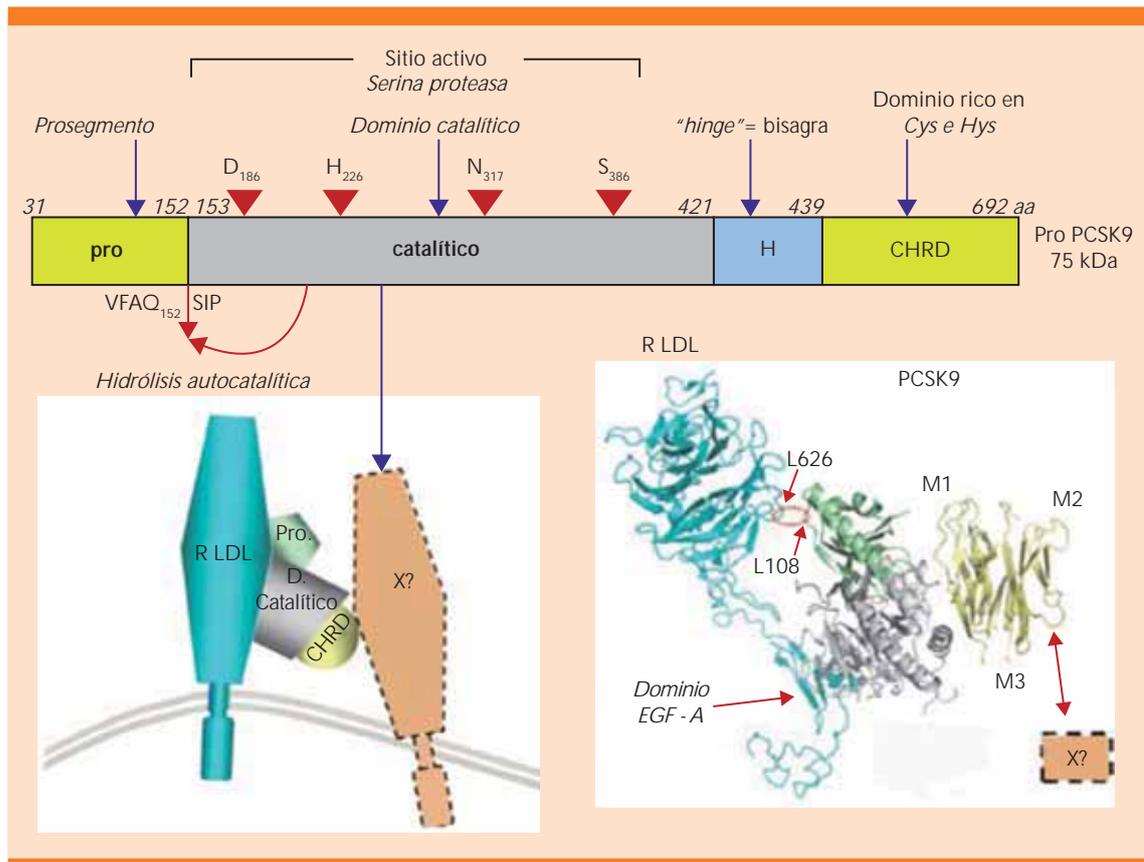
El descubrimiento del papel de la proteína proconvertasa subtilisina-kexina PCSK9 en el metabolismo de C-LDL ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias capaces de reducir el colesterol unido a estas lipoproteínas. Los inhibidores de PCSK9 tienen la capacidad de reducir

de manera importante las concentraciones de C-LDL, ya sea como monofármacos o combinados con estatinas. Aunque aún no se ha demostrado de manera concluyente, estos medicamentos tienen el potencial de generar un importante beneficio cardiovascular, particularmente en pacientes en riesgo alto.<sup>4</sup>

El descubrimiento y clonación de la molécula de PCSK9 se logró en el año 2001; posteriormente, Seidah caracterizó las mutaciones con ganancia de la función del gen de PCSK9 relacionadas con mayor riesgo cardiovascular.<sup>14</sup> Apenas un año después se identificaron familias afectadas por una mutación con pérdida de la función de este gen que les confería protección cardiovascular. Estos hallazgos detonaron la búsqueda de maniobras farmacológicas para reducir la concentración de PCSK9 y de esta manera emular las mutaciones con pérdida de la función de este gen.<sup>14</sup>

La PCSK9 es integrante de la familia de enzimas proconvertasas. Las primeras ocho tienen funciones enzimáticas catalíticas, como la activación de precursores hormonales. En contraste, la PCSK9 es la única hasta ahora descrita con una función no catalítica asociada con la regulación del reciclaje del R-LDL.<sup>15</sup>

Se sintetiza principalmente en el hígado y en menor grado en el intestino. Inicialmente se sintetiza un precursor de 692 aminoácidos: pro-PCSK9, con peso molecular de alrededor de 75 kDa (Figura 2).<sup>15,16</sup> El pro-PCSK9 está integrado por los siguientes dominios: 1) péptido señal (aminoácidos 1-30), que permite que sea secretada; 2) prosegmento (aminoácidos 31-152), que funciona como molécula chaperona; 3) dominio catalítico (aminoácidos 153-421), que contiene la tríada catalítica de histidina, serina y aspartato; se exocita y su actividad enzimática se bloquea por el prosegmento cuando es secretada; 4) dominio H (aminoácidos 422-439), que realiza la función



**Figura 2.** Procesamiento de la PCSK9. Se muestran los distintos dominios de la proteína precursora de la PCSK9 activa (pro-PCSK9). El dominio catalítico es una serina proteasa cuyo único sustrato es la misma proteína. En la figura se observa el sitio exacto de la hidrólisis autocatalítica que separa el prodominio de la cadena proteica principal. El prodominio una vez liberado se une no covalentemente al dominio catalítico bloqueando el sitio activo. La PCSK9 es secretada en esta forma carente de actividad enzimática. La PCSK9 interactúa con el receptor de la apo B100 en el dominio homólogo al factor de crecimiento epidérmico (EGF-A). El conjunto PCSK9-receptor-Apo B-LDL es endocitado en vesículas de clatrina de la superficie celular y destinado a su proteólisis lisosomal. Se muestra un diagrama de la interacción PCSK9-receptor. La estructura tridimensional de estas proteínas sugiere la participación de al menos una proteína transmembrana adicional hasta ahora no identificada (proteína X). Del lado derecho se muestra la interacción de estas proteínas en un modelo de listones tridimensionales. Tomada de la referencia 14.

de bisagra; y 5) dominio CHR (aminoácidos 440-692), rico en cistidina e histidina.<sup>16,17</sup>

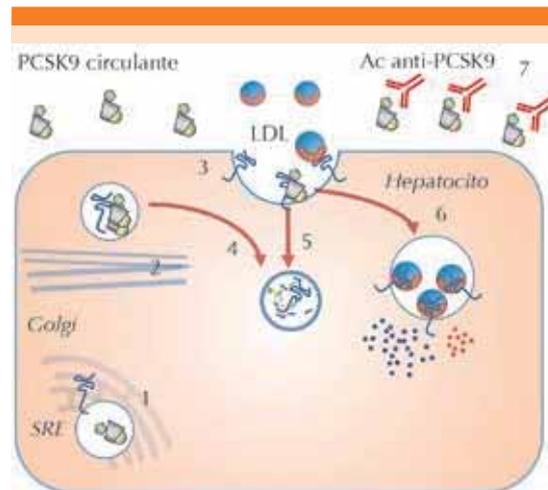
Dentro del retículo endoplásmico, el pro-PCSK9 pasa por un procesamiento de hidrólisis autocatalítica, que consiste en que el dominio catalítico hidroliza el enlace peptídico que lo une con

el prosegmento o prodominio. El prodominio liberado se une entonces nuevamente, ahora por interacciones débiles, al dominio catalítico y bloquea el sitio activo de la PCSK9. Es decir, el único sustrato conocido hasta ahora de la PCSK9 es ella misma. Este proceso autocatalítico permite la maduración y secreción de la proteína.<sup>16</sup>

La interacción de la PCSK9 con el receptor de la ApoB100-LDL ocurre por dos vías: 1) intracelular, que consiste en la unión de la PCSK9 al receptor antes de que ambos sean secretados, dirigiéndolo a su destrucción en vesículas intracelulares, y 2) extracelular, la PCSK9 es secretada a la circulación y entonces se une al receptor de LDL ubicado en los huecos recubiertos de clatrina de la superficie celular; posteriormente se endocita el complejo receptor-LDL-PCSK9 y los componentes proteicos de ambos se hidrolizan, lo que evita el reciclaje del receptor a la membrana. Es evidente que la manipulación farmacológica dirigida a reducir la PCSK9 intra o extracelularmente favorece la supervivencia y reciclaje del receptor y, en consecuencia, disminuye las concentraciones de C-LDL (Figura 3).<sup>16,17</sup>

La interacción de la PCSK9 con el R-LDL ocurre en el dominio semejante al factor de crecimiento epidérmico (EGFA) de este receptor. Este agregado proteico, al parecer, evita que el R-LDL tome su conformación cerrada definitiva, y al quedar en forma extendida es susceptible de degradación lisosomal.<sup>2,16</sup>

Cuando el colesterol intracelular disminuye, inicia una secuencia que incluye la activación y translocación del factor de transcripción SREBP2 (proteína de unión al elemento regulador de esteroides). Esta proteína activa al gen SRE, lo que resulta en la síntesis de mayor cantidad de R-LDL y HMGCoA reductasa, la enzima limitante de la biosíntesis endógena del colesterol; sin embargo, simultáneamente, se activa también la síntesis de PCSK9, lo que parece tener un efecto contrarregulador. Como las estatinas bloquean la síntesis de colesterol y de esta manera favorecen la activación de los receptores de LDL, la PCSK9, cuya síntesis se activa simultáneamente, podría limitar sus efectos, ya que ésta orienta al receptor de ApoB-LDL hacia su destrucción.<sup>2,16</sup>



**Figura 3.** Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti PCSK9.

1. La molécula de PCSK9 es sintetizada en el retículo endoplásmico (SRE) junto con el receptor de LDL.
2. Ambas moléculas son llevadas hacia la membrana en una vesícula recubierta de clatrina y son modificadas en el aparato de Golgi.
3. La PCSK9 es liberada a la circulación y el receptor de Apo B-LDL es anclado en la membrana, especialmente en los llamados "huecos recubiertos" de clatrina.
4. La vía intracelular permite que al interactuar la PCSK9 con el receptor de LDL en las vesículas intracelulares, éste sea dirigido a su proteólisis lisosomal antes de ser secretado.
5. La PCSK9 extracelular se une al receptor de LDL, esto modifica al receptor dirigiéndolo también a su destrucción lisosomal evitando su reciclaje.
6. En ausencia de PCSK9 el complejo receptor-LDL es endocitado y mientras que el receptor es reciclado a la membrana, la Apo B es hidrolizada y el colesterol contenido en las LDL es liberado en la célula.
7. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 se unen a la proteína circulante impidiendo su interacción con el receptor de Apo B, esto permite la supervivencia del receptor y consecuentemente se reduce la LDL plasmática.

Modificada de las referencias 14 y 31.

Las mutaciones con ganancia de función del gen de la PCSK9 dan lugar a una forma de hipercolesterolemia primaria, autosómica dominante, acompañada de concentraciones de C-LDL marcadamente elevadas y enfermedad

aterosclerótica prematura. En 2005, Cohen y colaboradores descubrieron la contraparte de este defecto genético al describir mutaciones con pérdida de la función del gen PCSK9 que están relacionadas con concentraciones menores de C-LDL. Estas mutaciones tienen efecto protector contra la enfermedad cardiovascular, que es aún mayor que el que puede lograrse a través de fármacos, debido a que cuando se trata de una causa genética, la concentración de colesterol es baja durante toda la vida, e incluso 40% menor que la que distingue a sujetos sin la mutación.<sup>5</sup>

En el estudio ARIC<sup>17</sup> (de cohortes, longitudinal, birracial) se analizaron distintas variaciones en la secuencia del gen de PCSK9 sobre la incidencia de enfermedad coronaria. Se encontró que 3% de los sujetos de la población abierta de raza negra tenían una de las dos mutaciones sin sentido (PCSK9<sup>Y142X</sup> y PCSK9<sup>C679X</sup>) asociadas con pérdida de la función del gen de la PCSK9, que se vincularon con reducción de 28% del C-LDL y de 88% en el riesgo de cardiopatía coronaria.<sup>17</sup>

En 3% de la cohorte de sujetos de raza blanca se identificó una variación de la secuencia de PCSK9 (PCSK9<sup>R946L</sup>), que se vinculó con disminución de 15% en las concentraciones plasmáticas de C-LDL. A pesar de su efecto más moderado en la reducción del C-LDL, la incidencia de enfermedad coronaria se redujo en 47% (Cuadro 1).<sup>17</sup>

En un estudio de diseño similar efectuado en Dinamarca con 45,699 sujetos, se encontró la mutación PCSK9<sup>R946L</sup> en 3% de ellos, con reducción del C-LDL de 11-16% y del riesgo cardiovascular de 30%.<sup>17</sup>

Estos datos indican que la disminución moderada del C-LDL a lo largo de la vida (carga vitalicia de colesterol) se asocia con reducción sustancial de la incidencia de eventos coronarios, incluso en poblaciones con prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular no relacionados con las concentraciones de lípidos (edad, sexo, distribución del índice de masa corporal y prevalencia de hipertensión, diabetes y tabaquismo).<sup>17</sup>

### Anticuerpos anti-PCSK9

En 1975 los investigadores Georges Köhler y César Milstein describieron la técnica del cultivo de hibridomas a partir de la fusión de linfocitos B con células de mieloma múltiple murino y obtuvieron la información necesaria para la síntesis de un anticuerpo específico de manera indefinida; recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984.<sup>18,19</sup> Después del advenimiento de los anticuerpos monoclonales, inicialmente con secuencias murinas, se desarrolló la tecnología adecuada para la producción de anticuerpos humanos para reducir PCSK9.<sup>13</sup> La eliminación de PCSK9 de la circulación aumenta la disponibilidad del R-LDL y, por tanto, disminuye notablemente (50-60%) las concentraciones plasmáticas de C-LDL.<sup>1</sup>

**Cuadro 1.** Mutaciones de pérdida de la función del gen PCSK9 y su efecto en el riesgo cardiovascular

Mutación	Raza	Frecuencia (%)	Disminución de C-LDL (%)	Disminución del riesgo cardiovascular (%)
Y142X*	Negra	0.8	28	88
C679X*	Negra	1.8		
R46L**	Blanca	3.2	15	47

\*p: =0.03; \*\*p: =0.003.  
Tomado de las referencias 29 y 30.



Los inhibidores de PCSK9 tienen la capacidad de reducir 25 a 30% los valores plasmáticos de Lp(a), esto representa una ventaja con respecto al efecto de las estatinas y sugiere una dependencia, al menos parcial, del catabolismo de Lp(a) a través de R-LDL.<sup>1</sup>

En el estudio GLAGOV (multicéntrico, doble ciego, con distribución al azar y controlado con placebo para evaluar el efecto del tratamiento con evolocumab) la administración de anticuerpos anti-PCSK9 (evolocumab) en conjunto con las dosis máximas toleradas de estatinas produjo reducción adicional a estatinas del C-LDL de 54 a 75%.<sup>4</sup> El beneficio de la importante reducción de las LDL en el proceso aterogénico pudo confirmarse mediante estudios de imagen seriados de las placas de ateroma, que mostraron regresión de éstas en el grupo tratado con evolocumab.

Los anticuerpos humanos monoclonales se generan a través de dos líneas de células madre murinas. A la primera se le inserta el gen que codifica para la inmunoglobulina humana y se conserva el otro alelo de inmunoglobulinas murinas. En la segunda línea se inactivan ambos genes de inmunoglobulina. Cada línea celular da origen a ratones transgénicos (línea híbrida y línea agammaglobulinémica); del cruce de estas líneas, se crea un ratón con la capacidad de producir únicamente IgG humanas (*xenomouse*). A partir del bazo de este ratón, se obtienen linfocitos B para producir hibridomas en cultivo celular. Estos hibridomas permiten generar anticuerpos monoclonales humanos específicos anti-PCSK9.<sup>20</sup>

La porción variable de los anticuerpos monoclonales se une a PCSK9 para inhibir su función e impedir su interacción con el receptor de LDL. Los anticuerpos anti-PCSK9 se han modificado en su porción Fc para evitar que sea identificada por receptores celulares y active los linfocitos

T, y de este modo no se genere citotoxicidad mediada por células.<sup>21</sup>

### Inhibición de PCSK9 circulante con anticuerpos monoclonales

En 2015, los anticuerpos monoclonales humanos alirocumab (Praluent®, Sanofi) y evolocumab (Repatha®, Amgen) fueron los primeros en ser aprobados para su uso clínico en Europa y Estados Unidos. Se trata de moléculas que se administran por vía subcutánea en régimen quincenal o mensual.<sup>1</sup>

El evolocumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, IgG2, con alta afinidad de unión para PCSK9. En estudios de fase II se analizó un rango progresivo de dosis y se encontró que 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensuales eran regímenes óptimos para reducir con gran eficiencia las concentraciones de C-LDL.<sup>4</sup>

En el estudio Descartes se probó la eficacia de evolocumab vs placebo de acuerdo con la terapia de fondo con estatinas. Se observó disminución de C-LDL de entre 50 y 60%, y fue de magnitud similar en todos los grupos, independientemente de las dosis de atorvastatina (10 a 80 mg/día o de la adición de 10 mg de ezetimiba).<sup>22</sup>

En un estudio de 24 semanas en el que se compararon alirocumab y ezetimiba como monoterapia, los pacientes tratados con alirocumab mostraron reducción de C-LDL de 47 vs 16% de los que habían sido tratados con ezetimiba.<sup>16</sup>

En un metanálisis de 24 estudios realizados con 10,159 pacientes, se compararon los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 con placebo o ezetimiba. Los pacientes que recibieron anticuerpos anti-PCSK9 mostraron reducciones altamente significativas de C-LDL (47%), colesterol total (39%) y lipoproteína a (26%) e incremento también significativo de C-HDL (6%) al compararlos

con el subgrupo que recibió únicamente placebo o ezetimiba.<sup>16,23</sup>

En el congreso europeo de la Sociedad de Cardiología 2016 celebrado en Roma, Italia,<sup>24</sup> se dio a conocer el estudio Odyssey Escape, que reveló que el tratamiento con alirocumab reduce la necesidad de aféresis lipoproteica en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Al final del estudio de 18 semanas, en los pacientes tratados con alirocumab descendió 75% la necesidad de aféresis en comparación con los que recibieron placebo.<sup>24</sup>

El efecto del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 en la morbilidad y mortalidad totales y cardiovasculares aún no se ha determinado de manera concluyente; sin embargo, los resultados observados hasta ahora son favorables. En el metanálisis mencionado se reportó una reducción significativa de la probabilidad de sufrir infarto de miocardio y en la mortalidad total, y una reducción no significativa de la mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con anticuerpos vs placebo o ezetimiba.<sup>23</sup>

Los resultados de los grandes ensayos clínicos de los inhibidores de la PCSK9 determinarán su posible efecto en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, y se darán a conocer en 2018.<sup>4,23</sup>

### Perfil de seguridad de los anticuerpos anti-PCSK9

Al comparar pacientes en tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 con controles en estudios en fases II y III se demostró que existe una incidencia similar de efectos adversos. En ninguno de los ensayos clínicos de fase III se han observado anticuerpos neutralizantes que pudieran disminuir la eficacia de los anticuerpos monoclonales humanos anti-PCSK9.<sup>23</sup>

Se reportó una prevalencia de aproximadamente 5% de reacciones locales leves en el sitio de

inyección de los anticuerpos en los brazos en que se administraba el tratamiento. En pacientes que discontinuaron el tratamiento con estatinas por síntomas musculares, el evolocumab y el alirocumab mostraron seguridad y tolerancia adecuadas.<sup>23</sup>

Los anticuerpos anti-PCSK9 pueden elevar ligeramente las concentraciones séricas de creatina fosfoquinasa (CPK); sin embargo, este incremento es de la misma magnitud que el observado con ezetimiba.<sup>23</sup>

En estudios iniciales se observó disfunción neurocognitiva leve en pacientes tratados con alirocumab o evolocumab. Sin embargo, en el estudio a largo plazo ODYSSEY (1% de los sujetos que recibieron anticuerpos vs 0.5% de los que tomaron placebo;  $p=0.17$ ), al ampliar el número de pacientes se consideró que este efecto es infrecuente y clínicamente poco significativo.<sup>24</sup>

En octubre de 2016, de manera sorpresiva, la casa farmacéutica Pfizer anunció que suspendía el desarrollo de bococizumab, un anticuerpo humanizado anti-PCSK9, debido a pérdida de eficacia a largo plazo, posiblemente por inmunogenicidad, ya que se trataba de un anticuerpo con secuencias murinas. Asimismo, el laboratorio argumentó varias razones de mercado para suspender el desarrollo de este producto.<sup>25</sup>

Quizá la mayor desventaja de los anticuerpos anti-PCSK9 hoy día es su elevado costo, especialmente en países en desarrollo en los que pocos pacientes tienen cobertura completa de servicios médicos.

### Nuevas estrategias para disminuir la PCSK9

Hace poco se describió la posibilidad de inhibir la síntesis de PCSK9 al administrar moléculas de ácido ribonucleico (ARNsi) de bajo peso molecular de "silenciamiento" (ARNsi). El ARNsi se



acopla a la vía natural del ARN de interferencia (ARNi) al unirse al complejo silenciador inducido por ARN (RISC). De este modo, el ARN mensajero (ARNm) que codifica para la PCSK9 es escindido, con lo que se inhibe la traducción de la PCSK9. A diferencia de los anticuerpos anti-PCSK9 que sólo interfieren con las acciones extracelulares de la proteína, el mecanismo de acción de los ARNsi permite la inhibición de las acciones intra y extracelulares de la PCSK9. Esto evitaría la regulación a la alza de la síntesis de PCSK9 inducida por estatinas.<sup>26</sup>

El ensayo clínico ORION-1<sup>26</sup> es un estudio controlado, doble ciego y con distribución al azar, realizado con voluntarios sanos en el que se analizó el inclisiran, un ARNsi unido a una nanopartícula lipídica (ALN-PCSSc), que puede administrarse por vía subcutánea y con acción prolongada. Interfiere con la traducción del ARNm de la PCSK9 y es conjugado con carbohidratos de N-acetilgalactosamina que permiten que sea capturado por los abundantes receptores de asialoglucoproteínas abundantes en el hígado. El estudio mostró que una dosis única de inclisiran de 300 mg por vía subcutánea redujo la concentración de C-LDL más de 50% por periodos de cuatro a seis meses. El inclisiran fue bien tolerado y la incidencia de reacción en el sitio de inyección resultó menor de 5%. Los efectos adversos más comunes fueron: tos, dolor musculoesquelético, nasofaringitis, cefalea y diarrea; no se observaron efectos adversos graves. Aunque el estudio se realizó con un número reducido de participantes sanos, los resultados son alentadores y al parecer la relación riesgo-beneficio es aceptable.<sup>26</sup>

Hace poco se publicaron los resultados de un estudio de "aleatorización mendeliana"<sup>27</sup> como una forma de probar que la reducción de origen genético de la PCSK9 y la consiguiente disminución del C-LDL tiene un efecto favorable en el riesgo cardiovascular. El estudio mostró que

la acción de variantes genéticas en el gen de la PCSK9 y de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCoAR), que regula la síntesis endógena del colesterol en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular se atribuye a los efectos que tienen en la concentración de C-LDL y no a través de algún otro efecto de tipo pleiotrópico.<sup>27</sup> Los datos del estudio son importantes como "prueba de concepto" que justificaría los protocolos que actualmente están en proceso para reducir la PCSK9 por medios farmacológicos a largo plazo.

### Inmunización activa anti-PCSK9

La interesante posibilidad de inducir en el sistema inmunológico del paciente una respuesta de rechazo contra una proteína propia como la PCSK9 representa un reto formidable.

El proyecto consiste en desarrollar una verdadera vacuna (inmunización activa) capaz de activar a las células B y hacerlas autorreactivas hacia esa proteína, en este caso la PCSK9.

Esto puede lograrse mediante la alteración de la proteína propia con epítopes antigénicos, para que al exponerse a las células B, éstas se vuelvan autorreactivas y a largo plazo se produzcan células plasmáticas de memoria capaces de generar anticuerpos específicos contra la proteína deseada.

Una vacuna desarrollada por el grupo Affiris, en Viena, utiliza un epítipo foráneo que es la hemocianina, que se adhiere a segmentos de la PCSK9. En experimentos con primates no humanos se ha logrado la producción endógena de anticuerpos anti-PCSK9 que persisten incluso por un año.<sup>28</sup>

Los epítopes más utilizados hasta ahora son partículas de un virus inactivado que contiene segmentos de PCSK9. El complejo se administra como una vacuna convencional para activar la

respuesta del sistema inmunológico y producir endógenamente anticuerpos anti-PCSK9.<sup>28</sup>

Estudios recientes realizados en animales muestran que estas vacunas pueden inducir una respuesta inmunológica de alta afinidad y especificidad de anticuerpos anti-PCSK9 en todas las especies analizadas hasta la fecha. La tolerancia y efectividad de la vacuna para reducir la PCSK9 y el C-LDL se ha probado en primates no humanos con resultados satisfactorios y persistentes por periodos prolongados (seis meses).<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

Apenas 14 años transcurrieron desde la clonación de la PCSK9 en 2001, hasta la aprobación en 2015 para uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab dirigidos a bloquear la PCSK9 circulante, para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemias primarias o que no alcanzaron las metas terapéuticas con estatinas.

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 son medicamentos eficaces para lograr importantes reducciones del C-LDL (del orden de 50%). Estos resultados se obtienen después de indicar las dosis máximas toleradas de estatinas, especialmente en pacientes en riesgo cardiovascular alto. Los efectos colaterales hasta ahora han sido mínimos y aceptables, dado el gran beneficio de reducir en forma tan considerable el C-LDL, e incluso la lipoproteína a.

Aunque los datos preliminares parecen confirmar la esperada reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, aún no se han realizado estudios del tamaño suficiente para demostrar el beneficio cardiovascular a largo plazo que se espera se derive de estos medicamentos. En la actualidad, la limitación más importante para difundir el tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 es su elevado costo económico.

La inhibición de PCSK9 a través de moléculas diferentes a los anticuerpos monoclonales, como con el uso de ARNs dirigidos a interferir con la traducción del ARN mensajero del gen de la PCSK9, podría ser en el futuro una alternativa interesante para bloquear aún más los efectos intracelulares de esta proteína y permitir mayor supervivencia de los receptores de LDL y, en consecuencia, reducir C-LDL con una posología más simple (administración trimestral o semestral).

La historia de la PCSK9 es un ejemplo fascinante de la rapidez con la que las ciencias básicas permiten el desarrollo y utilización terapéutica de fármacos para abatir grandes problemas de salud pública en el mundo.

## REFERENCIAS

1. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN, & PCSK9 Forum. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol USA* 2015;26:511-520.
2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell USA* 2015;161:161-172.
3. Go G, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR). Family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med USA* 2012;85:19-28.
4. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 2016;176:83-92.
5. Maningat P, Gordon BR, & Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013;15(1):1-8.
6. Schaefer EJ. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibitors on human lipoprotein metabolism: why have they failed in lowering coronary heart disease risk? *Curr Opin Lipidol* 2013;24:259-264.
7. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, et al. Treating to new targets investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl Med USA* 2007;357:1301-1310.
8. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJP, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab *versus* ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2014;176:55-61.



9. Investigators, AH. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med USA* 2011;365:2255-2267.
10. Karalis DG, Victor B, Ahedor L, Liu L. Use of lipid-lowering medications and the likelihood of achieving optimal LDL-cholesterol goals in coronary artery disease patients. *Cholesterol USA* 2012;2012:861-924.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
12. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis* 2011;216(2):258-265.
13. Sjouke B, Defesche JC, de Randamie JS, Wiegman A, et al. Sequencing for LIPA mutations in patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016;251:263-265.
14. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;6:1022-1036.
15. Artenstein AW, Opal SM. Proprotein convertases in health and disease. *N Engl J Med USA* 2011;365:2507-2518.
16. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade: Thematic review series: new lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases. *J Lipid Res USA* 2012;53:2515-2524.
17. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med USA* 2006;354:1264-1272.
18. Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. *Immunol Lett Italia* 2014;161:96-99.
19. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
20. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development. Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond)* 2014;3:113-116.
21. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013;228:18-28.
22. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-1819.
23. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP, Huijgen R. PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia. *BMC Med* 2015;13:258.
24. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37:3588-3595.
25. Pfizer Inc. (1 de noviembre de 2016). Pfizer. Obtenido de [http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detailpfizer\\_discontinues\\_global\\_development\\_of\\_bococizumab\\_its\\_investigational\\_pcsk9\\_inhibitor](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detailpfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor)
26. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:41-51.
27. Ference BA, Robinson J, Brook RD, Catapano AL, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-2153.
28. Galabova G, Brunner S, Winsauer G, Juno C, Wanko B, Mairhofer A, et al. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines-an approach for long-term LDLc management. *PLoS ONE* 2014;9.
29. Abifadel M. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hipercolesterolemia. *Atherosclerosis* 2012;223:394-400.
30. De Castro-Orós Y. Genetic basis of familial hypercholesterolemia. *Appl Clin Genet* 2010;3:53-64.
31. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:387-393.



En Infecciones  
urinarias

EVOCS<sup>®</sup> III

levofloxacinó

Una toma al día.<sup>1</sup>

Alto índice de cumplimiento  
de tratamiento.<sup>1,2,3,4</sup>

*Escherichia coli*



Impida su evolución desde el **DNA**



**LIOMONT<sup>®</sup>**  
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938

BIBLIOGRAFÍA: 1. Madroñero Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela, Junio 2004. 2. Montenegro A., Feldman D. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en tratamiento adquirida o la comunidad, posición en campo. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.º 17-21, 2008. 3. Cecchi, A., Villani, D., Compagn, D., Vigan, y J.M. Arnes. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Institut Català de Farmacologia, Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona Rev Esp Quimioter, Junio 2003; Vol 16 (Nº 2): 227-230 2003. 4. Cigala M., M. Salcedo, Porto T., Lorenza, Barro E., Buechler et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2006, vol.17, no.1, p.10-14. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 0833002834513







## Esclerosis sistémica (esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria

Mercado U

### Resumen

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es la enfermedad reumática autoinmunitaria asociada más comúnmente con cirrosis biliar primaria. La relación entre la forma cutánea limitada de esclerosis sistémica y cirrosis biliar primaria se describió en el decenio de 1970. Se comunica el caso de una paciente de 65 años de edad con esclerosis sistémica cutánea limitada de larga evolución, positiva a anticuerpos contra centrómero y mitocondria. La biopsia hepática confirmó cirrosis biliar primaria en fase portal (estadio 1).

**PALABRAS CLAVE:** esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria, anti-centrómtero, antimitocondria.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):238-240.

## Systemic sclerosis (scleroderma) associated with primary biliary cirrhosis.

Mercado U

### Abstract

Systemic sclerosis (scleroderma) is an autoimmune rheumatic disease most commonly associated with primary biliary cirrhosis. The relationship between limited cutaneous systemic sclerosis and primary biliary cirrhosis was first described in the early 1970's decade. The case of 65 year-old woman with limited cutaneous systemic sclerosis and primary biliary cirrhosis seropositive for anticentromere and anti-mitochondrial antibodies is reported. Liver biopsy confirmed primary biliary cirrhosis in stage 1.

**KEYWORDS:** systemic sclerosis; primary biliary cirrhosis; anticentromere antimitochondrial

Hospital General Mexicali. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali.

**Recibido:** 6 de mayo 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

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

### Este artículo debe citarse como

Mercado U. Esclerosis sistémica (esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):238-240.



## ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica se distingue por fibrosis de la piel y de órganos internos (usualmente no el hígado), vasculopatía de vasos pequeños y existencia de autoanticuerpos. Hay dos subclases principales de esclerosis sistémica: cutánea limitada y cutánea difusa. El biomarcador de esclerosis sistémica cutánea limitada es el anticuerpo anticentrómero, mientras que el biomarcador para esclerosis sistémica cutánea difusa es anti-SCL-70 o anti-topoisomerasa 1. El anticuerpo contra centrómero se describió en 1980<sup>1</sup> en el suero de pacientes con esclerosis sistémica. El diagnóstico de cirrosis biliar primaria se basa en hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio e histopatología. La marca serológica es la existencia de anticuerpos antimitocondriales en más de 90% de los pacientes.<sup>2</sup> El término es controvertido debido a que la cirrosis sólo sobreviene tardíamente en el curso de la enfermedad, la alternativa es colangitis biliar primaria.<sup>3</sup> La relación entre esclerosis sistémica cutánea limitada o esclerosis sistémica cutánea difusa y cirrosis biliar primaria se conoce también en la bibliografía como síndrome de Reynolds.<sup>4</sup>

En 1971 Reynolds y su grupo<sup>5</sup> publicaron los casos de seis mujeres con cirrosis biliar primaria y esclerosis sistémica, fenómeno de Raynaud y telangiectasia bajo el título de nuevo síndrome. Todas refirieron prurito, ictericia y hepatomegalia con elevación de fosfatasa alcalina y una prueba positiva para anticuerpos mitocondriales. Murray-Lyon y colaboradores<sup>6</sup> informaron dos casos de esclerosis sistémica cutánea limitada y cirrosis biliar primaria. De los ocho casos, siete tenían telangiectasias, seis esclerodactilia, cuatro calcinosis, cuatro hipomotilidad esofágica y tres hemorragia gastrointestinal. Estos casos se designaron como síndrome CREST, ahora subclase esclerosis sistémica cutánea limitada asociada con anticuerpos anticentrómero, aunque también se han informado casos de esclerosis sistémica cutánea difusa.<sup>5,6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 65 años de edad con manifestaciones clínicas y serológicas de esclerosis sistémica de 11 años de evolución que se distinguía por: esclerosis sistémica cutánea limitada a la cara y las extremidades, telangiectasias en la cara, fenómeno de Raynaud, disfagia distal, moderada fibrosis pulmonar intersticial sin hipertensión arterial pulmonar, reflujo gastroesofágico, estreñimiento o diarrea, manos hinchadas y anticuerpo anticentrómero, dilución 1:320. En ese momento, las enzimas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina fueron normales. La endoscopia fue normal y el esofagograma mostró dilatación con ausencia de peristalsis. Recibió tratamiento sintomático con inhibidores de la bomba de protones, metoclopramida y colchicina. Hace dos años notó pérdida de peso, fatiga y prurito. Las enzimas fueron discretamente elevadas, la fosfatasa alcalina y las concentraciones de inmunoglobulina M fueron normales. No se detectaron marcadores virales. Los anticuerpos antimitocondriales fueron positivos. La biopsia de hígado fue compatible con cirrosis biliar primaria en fase portal (estadio 1). Recibió ácido ursodesoxicólico (colestiramina) con alivio del prurito y dosis bajas de prednisona (5 mg/día).

## DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica y la cirrosis biliar primaria son enfermedades autoinmunitarias con participación de anticuerpos contra centrómero de cromosomas, SCL-70 o topoisomerasa 1 y ARN polimerasa, que forman parte de los nuevos criterios de esclerosis sistémica.<sup>7</sup> Ambas pueden mostrar anticuerpos antimitocondriales y se asocian con otras enfermedades autoinmunitarias, como tiroiditis de Hashimoto y síndrome sicca. En esta paciente se identificaron anticuerpos anticentrómero, manos hinchadas (*puffy fingers*), telangiectasias y enfermedad pulmonar intersticial. El diagnóstico de cirrosis biliar primaria se realizó en términos clínicos, histopatológicos y

serológicos. La marca serológica de cirrosis biliar primaria son los anticuerpos antimitocondriales en más de 90% de los casos. Por lo general, más de 50% de los casos de esclerosis sistémica precede al diagnóstico de cirrosis biliar primaria, como ocurrió en esta paciente. De acuerdo con una base de datos, entre 3 y 50% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tiene predominantemente esclerosis sistémica cutánea limitada y la combinación tiene un curso más favorable.<sup>8</sup>

El diagnóstico y tratamiento temprano de la cirrosis biliar primaria ha evitado colestasis e ictericia y el prurito. La paciente tuvo buena respuesta a colestiramina y dosis bajas de prednisona. La colestiramina se fija a sales biliares intestinales e interrumpe la circulación entero-hepática, reduciendo las concentraciones de sales biliares y la inflamación portal.

## CONCLUSIONES

La paciente cursaba con esclerosis sistémica de larga evolución con criterios clínicos y serológicos y recientemente notó prurito sin colestasis ni ictericia. La sospecha clínica, la serología y la biopsia de hígado confirmaron el diagnóstico temprano de cirrosis biliar primaria. El tratamien-

to con colestiramina seguramente evitó mayor daño portal.

## REFERENCIAS

1. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigward J, Tan EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1627-1631.
2. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, et al. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *International J Rheumatol* 2011.
3. Beuers U, Gershwin DME, Gish RG, Invernizzi P, et al. Changing nomenclature for PBC: from cirrhosis to cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1536-1538.
4. Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Reynolds syndrome-a rare combination of 2 autoimmune diseases. *Med Klin (Munich)* 2002;97:40-43.
5. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FD, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med* 1971;50:302-312.
6. Murray-Lyon IM, Thompson RPH, Ansell ID, Williams R. Scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1970;3:258-259.
7. Van den Hoogen F, Khana D, Franssen J, Johnson SR, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.
8. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388-394.

### 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.



## Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo

Urbina-Vázquez A<sup>1</sup>, Rodríguez-Lobato E<sup>2</sup>, Aquino-Matus J<sup>1</sup>, Ramírez-Hobak L<sup>2</sup>, Arenas R<sup>2</sup>, Zacarías-Castillo R<sup>1</sup>

### Resumen

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son afecciones poco frecuentes que se distinguen por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunitarias. Se clasifican en tipo I (o juvenil) y tipos II y III (o del adulto). El tipo II o síndrome de Schmidt se caracteriza por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo 1 que pueden vincularse con otras alteraciones de naturaleza autoinmunitaria, como vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia gravis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y alopecia areata, entre otras. Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad con vitíligo a quien se le diagnosticó enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto (síndrome de Schmidt).

**PALABRAS CLAVE:** síndrome poliglandular autoinmunitario, síndrome de Schmidt, enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):241-245.

## Polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt syndrome): Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis associated to vitiligo.

Urbina-Vázquez A<sup>1</sup>, Rodríguez-Lobato E<sup>2</sup>, Aquino-Matus J<sup>1</sup>, Ramírez-Hobak L<sup>2</sup>, Arenas R<sup>2</sup>, Zacarías-Castillo R<sup>1</sup>

### Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes are rare conditions characterized by the coexistence of at least two autoimmune glandular diseases. They can be classified in type I (or juvenile) and type II and III (or adult). Type 2 or Schmidt's syndrome is characterized by Addison's

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología y Micología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de mayo 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dra. América Urbina Vázquez  
misitarocks@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L y col. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):241-245.

disease, autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus and may be associated with other disorders of autoimmune nature, such as vitiligo, autoimmune hepatitis, myasthenia gravis, pernicious anemia, celiac disease or alopecia areata, among others. We communicate the case of a 61 year-old woman with vitiligo diagnosed with Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis (Schmidt's syndrome).

**KEYWORDS:** polyglandular autoimmune syndrome; Schmidt's syndrome; Addison's disease; autoimmune thyroid disease; diabetes mellitus type 1

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Servicio de Dermatología y Micología.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González,  
Ciudad de México.

#### Correspondence

Dra. América Urbina Vázquez  
misitarocks@gmail.com

## ANTECEDENTES

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son endocrinopatías poco frecuentes que comprenden diferentes grupos de trastornos, que se caracterizan por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunitarias; entre éstos se encuentra el tipo I (o juvenil) y los tipos II y III (o del adulto).<sup>1</sup>

Los tipos II y III son más frecuentes que el tipo I; sin embargo, siguen siendo síndromes raros. El tipo I comprende enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica.<sup>2</sup> El tipo II o síndrome de Schmidt se caracteriza por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo 1.<sup>1,2</sup> En el tipo III no se afecta la corteza suprarrenal, diferencia clave con el tipo II, porque hasta el momento no se ha mencionado alguna otra disimilitud.<sup>3,4</sup> En ocasiones se describe el tipo IV, que engloba dos o más enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano que no cumplen criterios de los tipos I, II o III.<sup>3</sup>

Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad a quien durante su evolución clínica se le diagnosticó síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II; la relevancia de esta enfermedad radica en que implica síndromes raros, de ma-

nifestación atípica y cuyos reportes de caso en la bibliografía actual son escasos, especialmente en lo referente a la asociación de enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto y vitiligo.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, originaria y residente de Pochutla, Guerrero (México), con antecedentes heredofamiliares de una hija con hipotiroidismo primario. Inició su padecimiento actual en 2012 con poliartralgias, dolor abdominal y fiebre; se le administró tratamiento por aparente fiebre tifoidea. Posteriormente tuvo hiperpigmentación cutánea generalizada y manchas acrómicas en las manos, los pies y el cuello compatibles con vitiligo. A principios de 2015 sufrió infección de vías urinarias e hipotensión arterial (cifra no registrada). En julio de 2015 acudió al servicio de urgencias del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México, debido a hipotensión arterial (85/50 mmHg) e hiponatremia hipoosmolar euvolémica (sodio sérico de 121 mg/dL), por lo que se decidió su ingreso al servicio de Medicina Interna. A la exploración física se encontró con presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 60 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura oral de 36.5°C y SaO<sub>2</sub> de 95% (aire ambiente). Padecía una dermatosis

diseminada bilateral y simétrica en el cuello, el tórax anterior, las manos y los pies, incluidas las palmas y las plantas, caracterizada por manchas acrómicas irregulares de diversos tamaños, bien delimitadas, con islas de repigmentación central. Destacaba la hiperpigmentación color marrón oscuro generalizada, a excepción de las mucosas y las regiones acrómicas mencionadas (Figura 1). El resto de los aparatos y sistemas no mostraron alteraciones. En los estudios de laboratorio se encontró: leucocitos  $10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos  $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobina 14 g/dL, hematócrito 39.7%, plaquetas  $197 \times 10^3/\mu\text{L}$ , glucosa 107 mg/dL, nitrógeno de urea 19.8 mg/dL, creatinina 0.74 mg/dL, sodio 121 mEq/dL, potasio 4.7 mEq/dL, cloro 92 mEq/dL, calcio corregido 9.75 mg/



**Figura 1.** Manchas acrómicas irregulares, bien delimitadas, con islas de repigmentación central en las palmas y el tórax anterior. Destaca la hiperpigmentación generalizada color marrón oscuro en el resto del cuerpo secundaria a la enfermedad de Addison.

dL, fósforo 5.11 mg/dL, magnesio 1.8 mg/dL, albúmina 3.68 mg/dL. El perfil hormonal indicó: TSH 9.21 (0.34-5.60  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ ), T4 libre 1.13 (0.54-1.64 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasas 285.4 (0.01-5.61 UI/mL), FSH 50.3 (16.7-113.59 mUI/mL), LH 19.35 (10.87-58.64 mUI/mL), progesterona 0.12 (0-0.78 ng/mL), prolactina 33.96 (2.74-19.64 ng/mL), HCG 0.3 (0.01-5.22 mUI/mL), cortisol 0.23 (8.70-22.40  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), DHEA-S 4.3 (12.0-133  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) y estradiol 1.0 (12.0-133 pg/mL).

Se concluyó, de acuerdo con la manifestación clínica y los resultados de laboratorio, que la paciente padecía insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo primario autoinmunitario y vitíligo asociado, por lo que se integró el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II o síndrome de Schmidt. Se inició tratamiento con hidratación a base de solución salina e hidrocortisona intravenosa a dosis de 100 mg cada 8 horas como dosis de estrés, debido al riesgo de una crisis adrenal, además de 100  $\mu\text{g}$  de levotiroxina por vía oral diariamente. La paciente mostró mejoría en los parámetros hidroelectrolíticos (corrección de la hiponatremia e hipercalemia) y reducción de la astenia y adinamia. Se mantuvo en vigilancia estrecha durante 72 horas y se le dio de alta por mejoría, con cita posterior para su seguimiento.

## DISCUSIÓN

El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II o síndrome de Schmidt es el más común de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios; afecta con más frecuencia a adultos y se caracteriza por insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) como requisito indispensable en 40 a 50%, y por lo menos otra alteración endocrina autoinmunitaria, principalmente enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 70 a 75% (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), diabetes mellitus tipo 2 (50-60%) o ambas. El orden

de manifestación es variable, en 50% de los pacientes la manifestación inicial es la afección suprarrenal, como en el caso descrito. Puede asociarse con otras alteraciones endocrinas, como hipogonadismo e hipoparatiroidismo, y alteraciones no endocrinas de naturaleza autoinmunitaria, como vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia gravis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y alopecia areata, entre otras.<sup>1,3,5,6</sup>

Tiene prevalencia de 1.4-2.0 por 100,000 habitantes al año; es más frecuente en mujeres, con relación hombre-mujer de 1:3. Se manifiesta a la edad de 20 a 60 años, con predominio en la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>2,3</sup>

La etiopatogenia es poligénica y multifactorial. Existe predisposición genética, con herencia autosómica dominante; se ha relacionado con el HLA haplotipos DR3/DQ2, DR4/DQ8 y B8, así como con el CTL-4, localizado en el cromosoma 2 (locus 2q33). Entre los factores ambientales destacan infecciones bacterianas, virales y factores psicológicos, que contribuyen a la pérdida de la tolerancia autoinmunitaria.<sup>1,3,7</sup>

Los autoanticuerpos circulantes órgano específicos están presentes en cada una de las enfermedades asociadas, incluso pueden preceder a las manifestaciones clínicas muchos años antes. En el caso de la tiroiditis de Hashimoto se encuentran los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina; en la enfermedad de Addison, los autoanticuerpos adrenales anti 21-hidroxilasa y anti 17-hidroxilasa, y en el vitíligo, la antitirosinasa, antitirosina hidroxilasa y antimelanocitos.<sup>1,3</sup>

Existe evidencia de que están implicados mecanismos inmunológicos humorales y celulares, dirigidos en un inicio contra la glándula suprarrenal, y que posteriormente se asocian con la destrucción autoinmunitaria de las otras glándulas endocrinas.<sup>2</sup>

La respuesta principal antígeno-específica se inicia por las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas son las más importantes, y en las que las células inmaduras recogen antígenos de órganos no linfoides, los fragmentan y migran a órganos linfoides secundarios donde presentan su HLA clase I o II asociado con los fragmentos antigénicos.

Después de este proceso se activan las respuestas Th1 y Th2, produciéndose anticuerpos órgano-específicos y destrucción progresiva inmunomediada de los tejidos endocrinos. En la fase clínica, la mayor destrucción de los tejidos se debe a la actividad autoinmunitaria con infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, y posteriormente apoptosis con desregulación de las vías de señalización apoptótica.<sup>1</sup>

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son la causa más frecuente de infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas y provocan destrucción lenta y progresiva de las mismas que culmina en insuficiencia hormonal; esto implica que no siempre ocurren las manifestaciones clínicas características de cada padecimiento, ya que dependen del grado y la velocidad de la destrucción glandular.<sup>3</sup>

El diagnóstico de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios es difícil debido a que los signos y síntomas pueden ser insidiosos, además de poco específicos. Deben realizarse estudios de laboratorio que demuestren el estado de las funciones endocrinas, como cifras de TSH, FSH, LH, T4 libre, testosterona, estradiol, glucosa, cortisol matutino, prueba de estimulación con ACTH (cuando hay anticuerpos adrenales), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> séricos y recuento de glóbulos rojos; de los estudios especiales, deben determinarse autoanticuerpos contra: células de los islotes pancreáticos, tiroperoxidasa, receptor de TSH, descarboxilasa de ácido glutámico, enzimas del citocromo p450 (especialmente



21-hidroxilasa), ATP asa de H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> de células parietales, factor intrínseco y transglutaminasa. Puede tipificarse el HLA con motivo de investigación científica.<sup>1</sup>

El seguimiento de estos pacientes se hace a intervalos regulares porque los autoanticuerpos pueden desarrollarse en cualquier momento, incluso, aunque las manifestaciones clínicas no sean evidentes.<sup>5,7</sup>

El tratamiento de los tipos II y III se basa en la terapia de reemplazo hormonal y depende del órgano endocrino afectado, así como del reconocimiento y diagnóstico temprano, lo que permite disminuir considerablemente la morbilidad y mortalidad por este trastorno.<sup>1,3,7</sup>

## CONCLUSIONES

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son poco frecuentes; sin embargo, deben sospecharse en los pacientes afectados por dos o más endocrinopatías asociadas. Su diagnóstico es difícil debido a su manifestación atípica porque los síntomas y signos clínicos, además de ser inespecíficos, dependen de la glándula inicial afectada y de la severidad de la destrucción de la misma.

Tener conocimiento de estos trastornos y de los probables órganos endocrinos afectados, así como de su asociación con otras manifestaciones autoinmunitarias, como el vitíligo en el caso de nuestra paciente, permite realizar el diagnóstico oportuno para iniciar el tratamiento adecuado y dirigido, lo que disminuye de manera importante la morbilidad y mortalidad causadas por esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med* 2012;41:663-670.
2. Narayan G, Kaniyoor N. Schmidt's syndrome, case report. *AMJ* 2012;5:292-295.
3. Molina M, Guillén C, Guirado M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune. *An Med Int* 2007;24:445-452.
4. Betterle C, Dal Para C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-364.
5. Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2, case report. *BMJ* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210506.
6. Lakhotia M, Pahadia H, Kumar H, Singh J, Tak S. A case of autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease. *J Clin Diagn Res* 2015;9:1-3.
7. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmunity reviews* 2014;13:85-89.



## Carcinoma nasofaríngeo: conducta del médico internista ante un caso de adenopatía cervical con sospecha de malignidad

Bautista-López FJ<sup>1</sup>, Segura-González M<sup>2</sup>, Medina-Escobedo G<sup>3</sup>, Paredes-Casanova DC<sup>4</sup>

### Resumen

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor de células escamosas que comúnmente aparece alrededor del ostium de la trompa de Eustaquio en la pared lateral de la nasofaringe. En términos generales, es una causa rara de cáncer en el mundo, aunque llega a ser muy frecuente en países del sureste de Asia y en Alaska. En México, el carcinoma nasofaríngeo no figura entre las 20 principales causas de cáncer. Esta neoplasia se ha relacionado con el virus Epstein-Barr, pero en su aparición también intervienen factores genéticos, raciales, ambientales y dietéticos. Los síntomas iniciales son inespecíficos, por lo que el paciente y el médico de primer contacto los pasan por alto. La manifestación sintomática más común es la linfadenopatía cervical, que puede ser bilateral y voluminosa incluso en 50% de los afectados. Se comunica el caso de un paciente de 70 años de edad con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, que acudió al servicio de medicina interna por adenopatía cervical bilateral, y cuyo diagnóstico final requirió un enfoque multidisciplinario.

**PALABRAS CLAVE:** carcinoma nasofaríngeo, adenopatía cervical, abordaje diagnóstico.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):246-253.

## Nasopharyngeal carcinoma: behavior of internist facing a case of cervical lymphadenopathy with suspected malignancy.

Bautista-López FJ<sup>1</sup>, Segura-González M<sup>2</sup>, Medina-Escobedo G<sup>3</sup>, Paredes-Casanova DC<sup>4</sup>

### Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a squamous cell tumor that usually develops around the lateral wall of the nasopharynx near the Eustachian tube ostium. Overall it is a rare cause of cancer worldwide,

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

<sup>2</sup> Departamento de Oncología Médica.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Anatomía Patológica.

<sup>4</sup> Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen. Hospital General Regional núm. 1, Lic. Ignacio García Téllez, Mérida, Yucatán.

**Recibido:** 30 de mayo 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Manuel Segura González  
drmanolonco@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Bautista-López FJ, Segura-González M, Medina-Escobedo G, Paredes-Casanova DC. Carcinoma nasofaríngeo: conducta del médico internista ante un caso de adenopatía cervical con sospecha de malignidad. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):246-253.



although it has a high frequency in some endemic regions of Southeast Asia and Alaska. In Mexico, nasopharyngeal carcinoma is not listed among the 20 leading causes of cancer in the country. The etiology of NPC has been linked mainly to Epstein-Barr virus (EBV), but also involves genetic, racial, environmental and dietary risk factors. The clinical presentation is non-specific and this can be misleading to the primary care physician. The most common symptomatic presentation is cervical lymphadenopathy, which can be bilateral and voluminous up to 50% of patients. This paper reports the case of a 70 year-old man diagnosed with NPC, who was admitted in the internal medicine ward because of bilateral cervical lymphadenopathy, and a multidisciplinary approach was required to establish the final diagnosis.

**KEYWORDS:** nasopharyngeal carcinoma; cervical lymphadenopathy; diagnostic approach

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

<sup>2</sup> Departamento de Oncología Médica.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Anatomía Patológica.

<sup>4</sup> Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen.

Hospital General Regional núm. 1, Lic. Ignacio García Téllez, Mérida, Yucatán.

#### Correspondence

Dr. Manuel Segura González  
drmanolonco@gmail.com

## ANTECEDENTES

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor de células escamosas que comúnmente aparece alrededor del ostium de la trompa de Eustaquio en la pared lateral de la nasofaringe.<sup>1</sup> En términos generales, es una causa rara de cáncer en el mundo, aunque llega a ser muy frecuente en países del sureste de Asia y en Alaska.<sup>2</sup> Los inmigrantes chinos en Norteamérica muestran alta incidencia de esta enfermedad, que es considerablemente menor en los que permanecen en su país de origen. Esta evidencia epidemiológica sugiere que los factores ambientales y la susceptibilidad genética juegan un papel fundamental en la aparición del carcinoma nasofaríngeo.<sup>3</sup> En México no figura entre las 20 principales causas de cáncer. En 2012, el GLOBOCAN reportó tan sólo 144 casos, lo que corresponde a menos de 0.1% de la totalidad de neoplasias malignas en México.<sup>4</sup>

Por su evolución natural, histología y mayor capacidad de metástasis ganglionares y a distancia, es un padecimiento distinto en varios aspectos a otras neoplasias malignas de las vías aerodigestivas superiores. La edad de aparición es de

20 a 50 años, y afecta mayormente a hombres que mujeres, con relación 2 a 1. El origen del carcinoma nasofaríngeo se ha vinculado sobre todo con el virus Epstein-Barr, pero también intervienen factores genéticos, raciales, ambientales y dietéticos.<sup>5</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al carcinoma nasofaríngeo en tres variantes: tipo 1, carcinoma escamoso queratinizante; tipo 2, carcinoma escamoso no queratinizante, y tipo 3, carcinoma escamoso poco diferenciado no queratinizante (linfoepitelioma). Los tipos 2 y 3 están vinculados con el virus Epstein-Barr y tienen mejor pronóstico que el tipo 1. La infección por el virus Epstein-Barr por lo general no se observa en el tipo 1 y ocurre especialmente en zonas no endémicas.<sup>6</sup>

Los síntomas iniciales son inespecíficos, lo que ocasiona que sean ignorados por el paciente y el médico de primer contacto. La manifestación sintomática más común es la linfadenopatía cervical, que puede ser bilateral y voluminosa incluso en 50% de los pacientes, con ganglios que pueden llegar a medir más de 6 centíme-

tros, independientemente del tamaño del tumor primario.<sup>7</sup>

Se comunica el caso de un paciente de 70 años de edad que acudió al servicio de Medicina Interna por adenopatía cervical bilateral. El diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo requirió un enfoque multidisciplinario, debido a que por ser poco frecuente no se sospechó de manera inicial, lo que provocó confusión y errores en el abordaje. Al final se realiza una breve revisión del padecimiento y de los factores de riesgo; también se discute la conducta que el médico internista debe seguir ante la adenopatía cervical con sospecha de malignidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años de edad con antecedente de síndrome metabólico, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral con secuelas Rankin 2; antecedente de etilismo intenso y tabaquismo negado. Se le hospitalizó en el servicio de Medicina Interna por un cuadro clínico de tres meses de evolución que inició con episodio súbito de epistaxis moderada. Se le valoró por primera vez en urgencias, donde le prescribieron tratamiento antihistamínico y refirieron a consulta externa de Otorrinolaringología. A los dos meses, en la valoración otorrinolaringológica, el paciente mencionó persistencia de la epistaxis, congestión nasal y adenopatía cervical bilateral. Se le indicó tratamiento médico con antibióticos, antiinflamatorios y revaloración a las tres semanas con estudio de imagen. Durante ese periodo el paciente sufrió disnea por compresión extrínseca de la vía aérea superior secundaria a linfadenopatía de gran volumen, motivo por el que se le refirió al servicio de Neumología, y ante la sospecha de linfoma se le hospitalizó en Medicina Interna para abordaje diagnóstico.

En la exploración física inicial se encontró desviación del tabique nasal hacia la izquierda, crecimientos ganglionares múltiples en niveles II y III, los más representativos de aproximadamente 6x3 centímetros, de consistencia pétreo, fijos a planos profundos, dolorosos a la palpación, sin hiperemia, tumefacción y cambios en la coloración de la piel. La tomografía del macizo facial y cuello reveló múltiples adenopatías de aspecto redondeado, con pérdida de morfología, que medían incluso 21 mm en su eje corto, y algunas con centro necrótico, la mayor parte en el suprahioideo, en espacios parafaríngeo, visceral y masticador (Figura 1 A y B). El reporte histopatológico de la biopsia incisional fue de carcinoma poco diferenciado no clasificable y linfadenitis granulomatosa de origen no determinado. Se solicitó interconsulta al servicio de Oncología médica con la sugerencia de efectuar nasofibrolaringoscopia para búsqueda intencionada de primario en la vía aerodigestiva; sin embargo, por dificultades técnicas no se logró evaluar la nasofaringe en su totalidad. Finalmente, se solicitó revisión de laminillas; en el segundo reporte histopatológico se indicó carcinoma nasofaríngeo no queratinizante poco diferenciado, metastásico a partes blandas del cuello (Figura 2).

Con esa impresión diagnóstica, el paciente quedó a cargo del servicio de Oncología, que procedió a la búsqueda de enfermedad a distancia. La tomografía de tórax y abdomen superior no mostró evidencia de actividad tumoral; los resultados de laboratorio estuvieron en los parámetros: creatinina 0.9 mg/dL, urea 26 mg/dL, bilirrubinas totales normales en 0.25 mg/dL, albúmina 4.3 g/dL, ALT 16 UI/L, AST 21 UI/L, fosfatasa alcalina 153 UI/L, DHL 163 UI/L, calcio 9.6 mg/dL, fósforo 3.8 mg/dL, cloro 100 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, sodio 135 mEq/L, magnesio 2.0 mEq/L, hemoglobina 10.9 g/dL, hematócrito 34%, plaquetas 265,000 y leucocitos 5,500.

Una vez completados los estudios de extensión, el tumor se clasificó como carcinoma nasofaríngeo estadio clínico IV B y se inició quimioterapia de inducción con 290 mg de paclitaxel y 500 mg de carboplatino en un ciclo; posteriormente se administró quimiorradioterapia concomitante con cisplatino. La respuesta final al tratamiento multimodal fue parcial, de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Figura 1 C y D

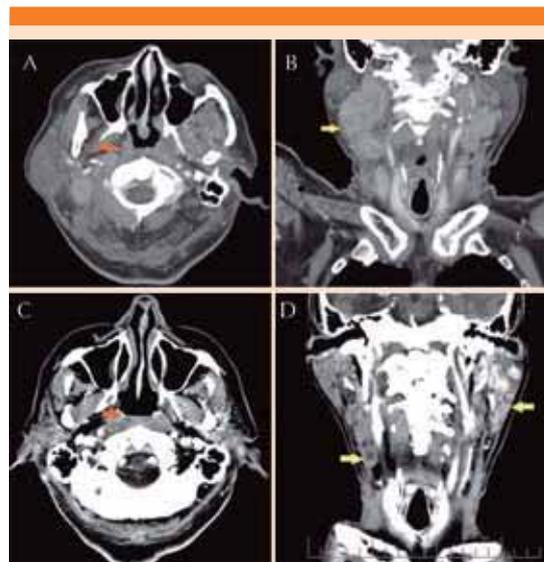
El paciente continuó en vigilancia sin evidencia de progresión en las últimas evaluaciones de seguimiento, con supervivencia libre de progresión de seis meses a la fecha.

## DISCUSIÓN

El carcinoma nasofaríngeo es una neoplasia del epitelio nasofaríngeo poco frecuente, ya que sólo se reportaron 86,500 casos en el mundo en 2012, lo que correspondió a 0.6% del total de las neoplasias diagnosticadas ese año. El 71% de los casos se origina en el este, centro y sureste de Asia, así como parte del norte y este del continente africano.<sup>8</sup> En México representa 0.1% de todos los cánceres y no figura entre las 20 principales causas de cáncer.<sup>4</sup>

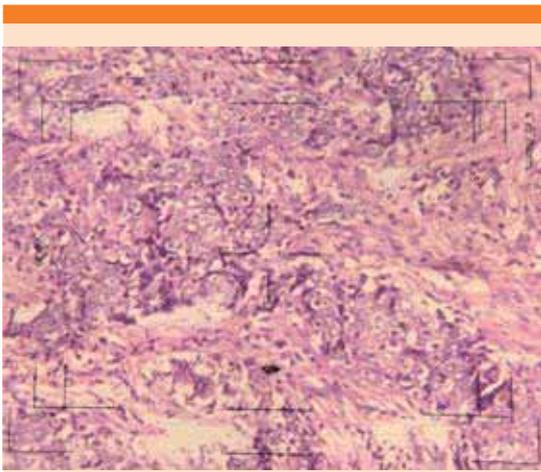
En regiones donde el carcinoma nasofaríngeo es endémico, los subtipos no queratinizantes constituyen la mayoría de los casos (más de 95%) y están invariablemente vinculados con el virus de Epstein-Barr, mientras que la enfermedad tipo 1 es más común en otras partes del mundo.<sup>9</sup> Este paciente tenía la variante 3, que es atípica en una zona no endémica como México.

Otra causa viral de carcinoma nasofaríngeo asociada con las formas no endémicas es el virus del papiloma humano (VPH). Existe evidencia muy limitada de la posible relación del VPH y este carcinoma debido a que las formas no endémicas tienen muy baja prevalencia



**Figura 1.** Tomografía de cuello en fase contrastada, cortes axiales (A y C) y reconstrucciones coronales (B y D). En A y B se observa engrosamiento del epitelio nasofaríngeo (flecha naranja) y varios conglomerados ganglionares (flecha amarilla) redondeados, bordes lobulados, aéreas de necrosis central y realce heterogéneo (predominio en niveles II y III). En C y D, posterior a quimio y radioterapia, se observa discreto engrosamiento de la mucosa nasofaríngea (flecha naranja), así como reducción significativa de los ganglios aumentados de tamaño, únicamente hay persistencia de ganglio con centro necrótico a nivel III derecho y otros dos con realce homogéneo intenso en el espacio paratiroideo izquierdo (flechas amarillas).

mundial. A pesar de ello se han realizado pequeños estudios que sugieren que el VPH puede contribuir a la aparición de carcinoma queratinizante y no queratinizante en la población caucásica. El pronóstico difiere entre el carcinoma nasofaríngeo causado por el virus del papiloma humano y el originado por el Epstein-Barr, pues los pacientes con tumores concomitantes con VPH tienen supervivencia y control local escasos, mientras que las recaídas a distancia son más comunes con los tumores por virus de Epstein-Barr.<sup>10,11</sup>



**Figura 2.** En el estudio histopatológico se observan células epiteliales poco diferenciadas organizadas en pequeños nódulos o bandas con desmoplasia moderada y escaso infiltrado linfocítico sin queratinización. Las células muestran núcleo vesiculoso con uno o dos nucléolos y citoplasma escaso.

La susceptibilidad genética representa otro factor de riesgo determinante de carcinoma nasofaríngeo en zonas endémicas. Estudios comparativos de casos y controles reportaron la asociación de genes implicados en la respuesta inmunológica, reparación del ADN y vías metabólicas con el carcinoma nasofaríngeo.<sup>12</sup> En 2012, Hildesheim y Wang revisaron 83 ensayos clínicos y destacaron el importante papel de los genes RAD51L1, MDM2, TP53 y MMP2 en el origen de este tumor.<sup>13</sup> Igualmente, en reportes epidemiológicos se han vinculado hábitos dietéticos y sociales con el riesgo de carcinoma nasofaríngeo; por ejemplo, antecedente de consumo de alimentos salados de origen marino, exposición a N-nitrosaminas, alimentos con conservadores, productos herbales, alcoholismo y tabaquismo; sin embargo, la influencia directa de estos factores sigue siendo inconsistente.<sup>14,15</sup>

El diagnóstico temprano del carcinoma nasofaríngeo se correlaciona con mejor pronóstico;

desafortunadamente, las manifestaciones clínicas iniciales con frecuencia son inespecíficas y confusas. Incluso con los avances recientes en técnicas diagnósticas, como el examen fibroóptico y la imagen y serología del tumor, la detección temprana sólo se logra en 10% de los pacientes.<sup>16</sup>

Los síntomas están estrechamente relacionados con la localización del tumor primario en la nasofaringe, la extensión local y la enfermedad metastásica ganglionar, que puede ocurrir en más de 50% de los casos. Por esta razón, la identificación de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales es el dato clínico pivote para sospechar neoplasia del tubo aerodigestivo superior, específicamente carcinoma nasofaríngeo.

Este paciente mostró desde el inicio un cuadro clínico sugerente y compatible de esta malignidad, que fue linfadenopatía bilateral y voluminosa concomitante con obstrucción nasal y epistaxis.

La identificación y proceso diagnóstico de esta neoplasia representa un reto para la mayoría de los médicos especialistas no oncólogos, debido a la falta de sospecha clínica inicial.<sup>17</sup>

Un aspecto fundamental en la evaluación de un paciente en estudio de actividad tumoral en las vías aerodigestivas superiores es el conocimiento de la clasificación de los ganglios de cuello<sup>18</sup> y su relación con las neoplasias escamosas del tubo aerodigestivo superior. Varios autores han descrito que el patrón de metástasis a ganglios linfáticos cervicales en el carcinoma nasofaríngeo y otras neoplasias ocurre de manera ordenada.<sup>19,20</sup>

En un metanálisis realizado por Ho y colaboradores en 2012, en el que se incluyeron 13 ensayos clínicos que utilizaron imagen de resonancia magnética para estadificar el carcinoma nasofaríngeo, se reveló que las regiones



de ganglios linfáticos cervicales afectadas con más frecuencia por metástasis son los laterales retrofaríngeos y los ganglios del nivel II, con probabilidad global de 69 y 70%, respectivamente. A este primer grupo de ganglios linfáticos le siguieron los niveles III, VA y IV, con probabilidades de 45, 27 y 11%, respectivamente.<sup>21</sup> Por lo anterior, en todo paciente con adenopatías cervicales en niveles II, III y V debe sospecharse este padecimiento y solicitar examen fibroóptico de nasofaringe y demás vías aerodigestivas superiores.

El diagnóstico radiológico de las adenopatías cervicales se basa ampliamente en el tamaño y criterios morfológicos. Antes de que se utilizara la resonancia magnética para estadificar y diagnosticar este carcinoma, se recurría a la tomografía con contraste para determinar la extensión de la enfermedad local y cervical;<sup>22</sup> sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la tomografía contrastada para el diagnóstico de adenopatía cervical es de alrededor de 14-60 y 78-92%, respectivamente, en comparación con 29-80 y 82-92%, también respectivamente, para la resonancia magnética. Debido a su mayor sensibilidad, la imagen por resonancia magnética debe considerarse el estudio de imagen patrón de referencia para el diagnóstico y estadificación del carcinoma nasofaríngeo.<sup>23</sup> En este paciente se utilizó la tomografía contrastada debido a problemas de acceso a resonancia magnética, y las imágenes radiológicas demostraron afección ganglionar acorde con esta neoplasia.

De manera rutinaria se efectúa nasoendoscopia para evaluar el tumor primario en la nasofaringe. Mediante biopsia se obtienen muestras para el diagnóstico histopatológico y, en raras situaciones, cuando el tumor no es visible, las muestras pueden tomarse a ciegas o guiadas por estudios de imagen, siempre y cuando el índice de sospecha de malignidad sea alto. Los diagnósticos diferenciales de un tumor maligno

en la nasofaringe son, en orden de frecuencia: linfoma, plasmocitoma extramedular, melanoma, rhabdomyosarcoma y carcinoma adenoide quístico.<sup>24</sup> Condiciones benignas, como la tuberculosis de la nasofaringe, pueden producir síntomas similares, y deberían considerarse en individuos inmunodeprimidos. Para determinar enfermedad a distancia, varios estudios han concluido que la tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) es más sensible (70 a 80%) y específica (>90%) que el abordaje convencional de radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y gammagrama óseo, que en conjunto tienen sensibilidad de 30% y especificidad de 83 a 88%.<sup>25,26</sup> Por desgracia, es una técnica diagnóstica limitada en cuanto a accesibilidad y costo.

En resumen, a todo paciente con adenopatías cervicales de más de seis semanas de duración, con sospecha de malignidad, se le debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina, y guiar el abordaje diagnóstico de acuerdo con el reporte histopatológico. De ser positivo para carcinoma epidermoide y con base en el patrón de afección ganglionar, se buscará de manera intencionada el tumor primario en la cavidad oral, nasofaringe y vías aerodigestivas, mediante nasofibrolaringoscopia, tomografía de cuello simple y en fase contrastada o imagen de resonancia magnética. Con fundamento en la bibliografía revisada, proponemos un algoritmo diagnóstico (Figura 3), que resulta práctico y de fácil uso para los médicos internistas y los que no están especializados en Oncología.

## CONCLUSIONES

El carcinoma nasofaríngeo es un padecimiento raro, por lo que su omisión es frecuente en el abordaje diagnóstico de un paciente con adenopatías cervicales. El conocimiento de los niveles ganglionares de cabeza y cuello es fundamental para iniciar el abordaje diagnóstico estructural-

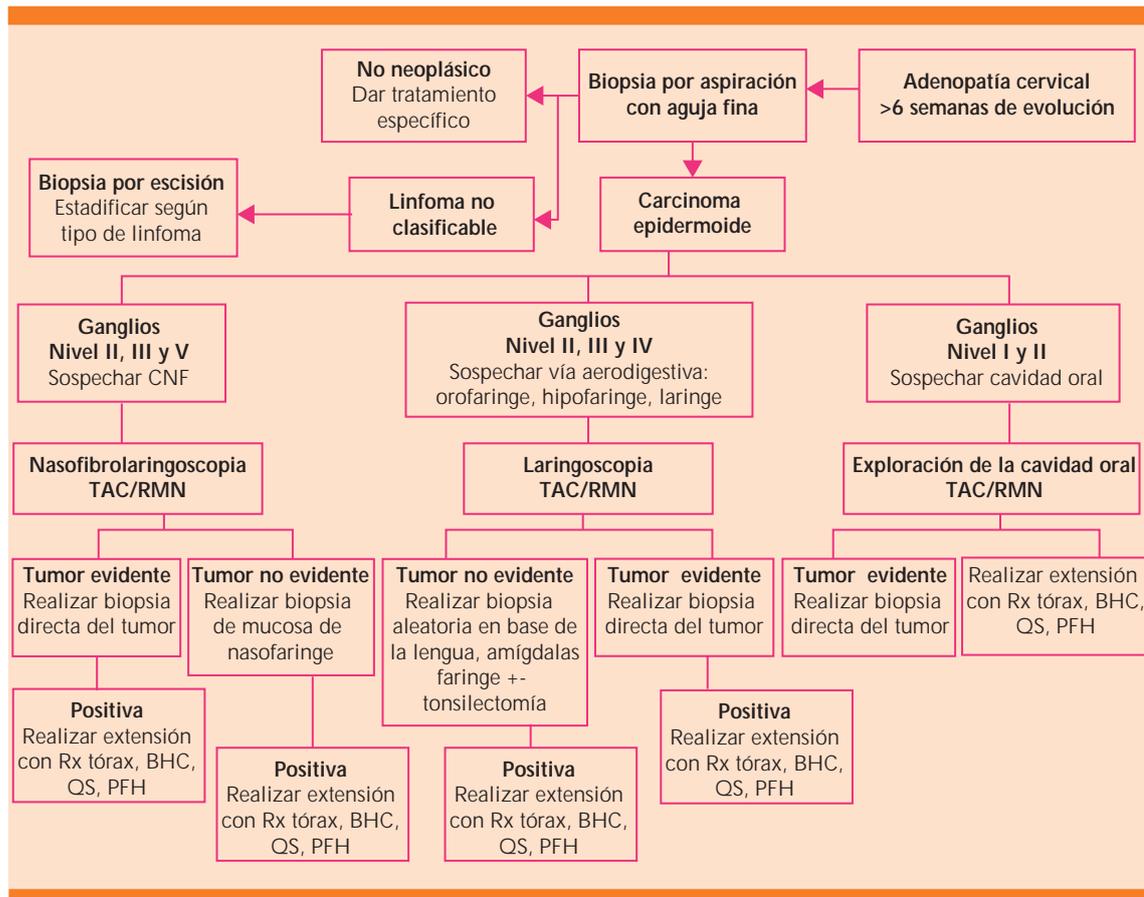


Figura 3. Algoritmo diagnóstico del carcinoma nasofaríngeo. CNF: carcinoma nasofaríngeo.

do con la finalidad de optimizar recursos de gabinete y laboratorio, una vez corroborado el carcinoma epidermoide por biopsia con aguja fina. La determinación del patrón de afección ganglionar mediante resonancia magnética o tomografía en fase contrastada parece ser la técnica más adecuada para la caracterización de las adenopatías sospechosas de malignidad.

REFERENCIAS

1. Chou J, Ching-Lin Y, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008;30:946-963.
2. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC SciPubl* 1992;120:45-173.

3. Buell P. The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res* 1974;34:1189-1191.
4. International Agency for Research on Cancer. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *GLOBOCAN* 2012.
5. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis* 2006;23:1750-1772.
6. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:582-588.
7. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1007-1015.
8. Chua ML, Wee JT, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2015;15:1-9.
9. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365:2041-2054.



10. Lin Z, Khong B, Kwok S, et al. Human papillomavirus 16 detected in nasopharyngeal carcinomas in white Americans but not in endemic southern Chinese patients. *Head Neck* 2014;36:709-714.
11. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010;32:562-567.
12. Bei JX, Jia WH, Zeng YX. Familial and large scale case control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2012;22:96-106.
13. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies 2000-2011: Rosetta stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 107-116.
14. Guo X, Johnson RC, Deng H, et al. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high risk population of southern china. *Int J Cancer* 2009;124:2942-1947.
15. Xu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1396-1340.
16. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, et al. Nasopharyngeal cancer. *Multidisciplinary management*. Springer 2010;41-50.
17. García J, Alva LF, García JC, et al. Caracterización de cadenas ganglionares cervicales por US y PET-CT. *Rev Invest Med Sur Mex* 2013;20:136-145.
18. Som PM. Imaging based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR* 2000:174.
19. Ng SH, Chang JT, Chan SC, et al. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1073-1080.
20. Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:680-688.
21. Ho FC, Tham IW, Earnest A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *Cancer* 2012;98:1-13.
22. Castelijns J, Van den Brekel M. Imaging of lymphadenopathy in the Neck. *Eur Radiol* 2002;12:727-738.
23. Ng WT, Lee AWM, Kan WK, et al. N-stating by magnetic resonance imaging for patients with nasopharyngeal carcinoma: pattern of nodal involvement by radiological levels. *Radiotheroncol* 2007;82:70-75.
24. Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. Comparison of plasma Epstein Barr virus DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004;100:1162-1170.
25. Chua ML, Ong SC, Wee JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009;31:346-354.
26. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Accuracy of whole body FDG-PET and FDG-PET/TC in M staging for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013;82:366-373.

### 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.



## Síndrome de Wilkie

García-Frade-Ruiz LF<sup>1</sup>, Mundo-Gallardo LF<sup>2</sup>, Solís-Ayala E<sup>1</sup>

### Resumen

El síndrome de Wilkie es una variante poco frecuente de obstrucción del intestino delgado en la tercera porción del duodeno por la arteria mesentérica superior. Es más frecuente en mujeres, adolescentes y adultos jóvenes; la mayoría de los casos ocurre después de pérdida ponderal importante. Los síntomas pueden incluir: intolerancia a la alimentación, con náuseas y vómitos, pérdida de peso, saciedad temprana, distensión abdominal y dolor epigástrico. Se requieren estudios de imagen específicos, como serie gastroduodenal con bario, ultrasonido Doppler y angiografía. El tratamiento consiste en dieta fraccionada o alimentación enteral y descompresión nasogástrica, si es necesario. En caso de mala respuesta, se recomienda tratamiento quirúrgico.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de arteria mesentérica superior, síndrome de Wilkie.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):254-258.

## Wilkie's syndrome.

García-Frade-Ruiz LF<sup>1</sup>, Mundo-Gallardo LF<sup>2</sup>, Solís-Ayala E<sup>1</sup>

### Abstract

Wilkie's syndrome is a rare presentation of small bowel obstruction in the third portion of the duodenum by the superior mesenteric artery. It is more common in women, teenagers and young adults. Most cases presented after a major weight loss. Symptoms may include: food intolerance, nausea and vomiting, weight loss, early satiety, bloating and epigastric pain. Barium meal, Doppler ultrasound and angiography are required for diagnostic evaluation. Treatment consists of enteral or split diet and nasogastric decompression if necessary. In case of poor response, surgical treatment is required.

**KEYWORDS:** superior mesenteric artery syndrome; Wilkie's syndrome

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterología-Endoscopia. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

**Recibido:** 27 de junio 2017

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

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

### Este artículo debe citarse como

García-Frade-Ruiz LF, Mundo-Gallardo LF, Solís-Ayala E. Síndrome de Wilkie. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):254-258.



## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años de edad que acudió a consulta de primera vez con los siguientes antecedentes: heredofamiliares: abuela paterna con cáncer de mama, hipertensión arterial sistémica y accidente cerebrovascular, y abuelo paterno con diabetes mellitus. Antecedentes personales no patológicos: negó tabaquismo y alcoholismo; tenía como mascotas un perro y un pez; había viajado recientemente a Nueva York y Bahamas. No practicaba ejercicio. Antecedentes personales patológicos: padecía escoliosis dorsolumbar; nunca la habían operado, aunque estuvo hospitalizada en tres ocasiones por el padecimiento actual. Era alérgica al polen, al pelo de gato y al polvo. Antecedentes ginecológicos: desde su menarquía a los 15 años tuvo cuatro periodos menstruales, el último hacía dos meses. Padecimiento actual: inició su padecimiento tres años antes con vómito posprandial inmediato por lo menos una vez al día, acompañado de molestia permanente en el epigastrio y el cuadrante superior derecho, que solía agudizarse por las madrugadas y la despertaba. Debido a esto se le realizaron múltiples valoraciones médicas de varias especialidades, y estudios de laboratorio y gabinete en numerosas ocasiones; entre ellos: laboratorios básicos, perfiles hormonales completos, perfil inmunológico completo, anticuerpos antitransglutaminasa, radiografías de abdomen, serie esofagogastroduodenal, ultrasonidos de abdomen, tomografía computada de abdomen, dos endoscopias con toma de biopsia de mucosa gástrica y duodenal, pruebas de alergia alimenticia, electrocardiogramas, ecocardiograma transtorácico, etc., sin datos relevantes en ninguno de los estudios. Hasta ese momento se le había diagnosticado gastroparesia idiopática, esofagitis y migraña abdominal, y en los dos últimos meses se le recomendó evitar el consumo de gluten y acudir a valoración psiquiátrica. También se le prescribieron los siguientes fármacos: magaldrato con dime-ticona, cinitaprida, cleboprida con simeticona,

escitalopram y esomeprazol, que no aliviaron el cuadro clínico.

A la exploración física se observó paciente con peso de 54 kg, talla de 1.70 m, presión arterial de 105/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 78 por minuto, 97% de saturación de oxígeno al medio ambiente, con discreta palidez de piel y mucosas, bien hidratada, con ruidos cardiacos rítmicos, campos pulmonares limpios bien ventilados; abdomen plano, blando, normoperistáltico, con molestia a la palpación media en el epigastrio y el cuadrante superior derecho, sin datos de rebote. Los miembros pélvicos no mostraban edema.

A su ingreso, se le realizaron estudios de laboratorio básicos y radiológicos que arrojaron los siguientes resultados: hemoglobina 11.8 g/dL, VCM 75 fL, HCM 23.5 pg, CMHC 23 g/dL, hierro sérico 18 µg/dL, saturación de hierro 4%, albúmina sérica 4.5 g/dL y el resto de la química sanguínea completa en rangos normales.

La telerradiografía de tórax reveló escoliosis levoconvexa. El ultrasonido de abdomen superior no indicó alteraciones.

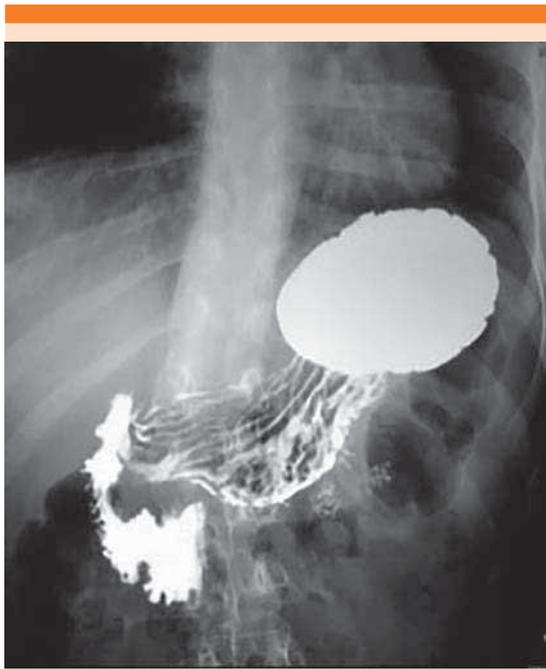
El gammagrama vesicular reportó vía biliar permeable, con fracción de expulsión vesicular de 80%.

En la endoscopia de tubo digestivo superior se observó estómago con inflamación atrófica en antro y cuerpo distal; duodeno con inflamación difusa de la mucosa del bulbo y la segunda porción con disminución del grosor de los pliegues. La biopsia de la mucosa gástrica y duodenal mostró duodenitis crónica leve y gastritis crónica también leve, sin *Helicobacter pylori*.

Por lo anterior, se efectuó nueva serie esofagogastroduodenal que reportó lo siguiente: estómago con forma, volumen y posición normales, y

vaciamiento gástrico rápido por el píloro y el bulbo duodenal, que se apreciaban normales. En la segunda porción del duodeno se identificó peristaltismo de lucha con ondas intensas, y en la tercera porción se encontró un límite lineal en sentido vertical ligeramente desviado hacia el lado derecho; en la posición de pie, el paso hacia la cuarta porción fue mínimo, lo mismo que en decúbito dorsal (Figura 1). Posteriormente se apreció el paso hacia el ángulo duodenoyeyunal, que se aceleró al colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo.

Como complemento, se exploró la región epigástrica con ultrasonido Doppler y se percibió flujo sanguíneo aparentemente interrumpido en el trayecto de la aorta. La exploración desde el lado derecho demostró que la imagen obtenida inicialmente correspondía a una angulación de la aorta localizada entre el tronco celiaco



**Figura 1.** Serie esofagogastroduodenal que muestra un límite lineal en la tercera porción del duodeno.

y la arteria mesentérica. Tras lo cual se integró el diagnóstico de compresión extrínseca de la tercera porción del duodeno por la arteria mesentérica superior, acompañada de la angulación de la aorta abdominal hacia el lado derecho (síndrome de la arteria mesentérica superior).

El sitio de compresión coincidió con la angulación de la columna vertebral por escoliosis de convexidad derecha, aunque no se identificaron alteraciones vertebrales.

Posterior al estudio, se le pidió a la paciente que comiera en decúbito lateral izquierdo; no refirió molestias abdominales ni sufrió vómito posprandial.

Con el diagnóstico anterior se decidió realizar duodenoyeyunostomía latero-lateral por laparoscopia.

A dos meses de la cirugía, la paciente permanecía asintomática; con recuperación de su peso corporal, elevación de la hemoglobina y tuvo dos periodos menstruales.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Wilkie es una variante poco frecuente de obstrucción del intestino delgado en la tercera porción del duodeno por la arteria mesentérica superior. Se conoce también como síndrome de la arteria mesentérica superior, síndrome aortomesentérico, íleo duodenal crónico o compresión vascular duodenal, entre otros. Lo describió Rokitanski en 1842, y desde que Wilkie publicó la primera serie en 1927, se han reportado pocos casos en la bibliografía médica, debido a lo infrecuente y al dilema diagnóstico que constituye para cualquier clínico. La incidencia estimada del síndrome de la arteria mesentérica superior es de 0.013 a 0.3%.<sup>1-3</sup>



### Clínica

Es más frecuente en mujeres, adolescentes y adultos jóvenes, y la mayoría de los casos acude a consulta después de una pérdida ponderal importante; aunque en 2006, en una serie publicada de 22 pacientes, sólo 50% había perdido peso antes del diagnóstico. Las causas del síndrome de la arteria mesentérica superior pueden clasificarse en cinco grupos: 1) síndromes con pérdida de peso (SIDA, cáncer, caquexia cardiaca, quemaduras extensas, endocrinopatías, malabsorción intestinal, cirugía bariátrica); 2) trastornos de la alimentación (anorexia nerviosa, bulimia); 3) posoperatorio (cirugía ortopédica, cirugía de columna vertebral); 4) traumatismo severo (craneoencefálico, politraumatismo o de la columna vertebral); y 5) deformidades como escoliosis o hiperlordosis severas (*cast syndrome*).<sup>2</sup>

Los síntomas del síndrome de la arteria mesentérica superior son inespecíficos y pueden manifestarse como intolerancia a la alimentación, náuseas y vómitos, pérdida de peso, saciedad temprana, distensión abdominal y dolor epigástrico. El dolor se alivia en decúbito prono, decúbito lateral izquierdo o en posición genupectoral, maniobras que relajan la presión de la arteria mesentérica sobre el duodeno. Los pacientes pueden quejarse de reflujo y en el estudio endoscópico se observa esofagitis, gastritis o ambas asociadas con estasis.<sup>2</sup> Puede haber, además, dilatación gástrica masiva.<sup>3</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico requiere estudios de imagen específicos. El estudio con bario muestra la interrupción del flujo en la tercera porción del duodeno, donde cruza la arteria mesentérica, con dilatación de la primera y segunda porciones del duodeno. El estudio con ultrasonido Doppler resulta útil para evidenciar la disminución en

el ángulo entre la aorta y la arteria mesentérica superior. Lo anterior puede confirmarse con angiotomografía o angiorresonancia magnética.<sup>4,5</sup> El ángulo entre la aorta y la arteria mesentérica superior es cercano a los 45° (entre 38-56°); en el síndrome de la arteria mesentérica superior, disminuye entre 6 y 5°.<sup>6</sup>

### Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en adecuada alimentación enteral o parenteral, descompresión nasogástrica y cambios de postura posterior a la alimentación (prono o decúbito lateral izquierdo). De no obtenerse una adecuada respuesta con estas medidas, deberá optarse por el tratamiento quirúrgico.<sup>5</sup>

Los pacientes con síndrome de la arteria mesentérica superior agudo generalmente responden al tratamiento conservador; sin embargo, los cuadros crónicos suelen requerir intervención quirúrgica.<sup>7</sup>

Las intervenciones propuestas para el tratamiento incluyen: procedimiento de Strong, gastroyeyunostomía y duodenoyeyunostomía. El procedimiento de Strong consiste en la sección del ligamento de Treitz y la movilización del duodeno para liberarlo de la pinza aortomesentérica,<sup>7</sup> por lo que se mantiene la integridad del tubo gastrointestinal; sin embargo, la tasa de fracaso es de 25%. La gastroyeyunostomía no alivia la compresión duodenal y en consecuencia pueden persistir los síntomas digestivos. La duodenoyeyunostomía es el procedimiento de elección, con tasa de éxito superior a 90%.<sup>2</sup>

Cualquier factor que estreche el ángulo aortomesentérico por debajo de 25° conlleva disminución de la distancia aortomesentérica de entre 2 y 8 mm (normal: 10 a 28 mm).<sup>8</sup> Este parámetro es más importante que el mismo ángulo, ya que puede causar atrapamiento y

compresión del duodeno y, en consecuencia, síndrome de la arteria mesentérica superior, o de la vena renal izquierda, lo que origina síndrome del cascanueces.<sup>9</sup>

Una de las causas más frecuentes del padecimiento es la pérdida de peso, con la consiguiente disminución del tejido graso mesentérico,<sup>8</sup> que provoca alteración en el ángulo aortomesentérico. Por ello la recomendación inicial en el manejo de estos pacientes consiste en restaurar la adecuada alimentación para ganar el tejido graso perdido y con ello esperar mejoría clínica. Sin embargo, en los casos de síndrome secundario a otras causas, como deformidades en la columna vertebral, y de curso crónico, como en esta paciente, la intervención quirúrgica parece ser una elección terapéutica razonable.

No obstante, antes de tomar la alternativa quirúrgica, se propone que los clínicos y médicos radiólogos incrementen la sospecha diagnóstica de este padecimiento, que en forma crónica está subdiagnosticado, sobre todo en adolescentes con cuadros de suboclusión intestinal alta, en los que la serie esofagogastroduodenal (hecha por un médico experimentado) parece ser indispensable como estudio inicial para normar la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir.

Por lo anterior, se propone que el tratamiento se decida con base en tres importantes factores: causa del síndrome, estado general del paciente al momento del diagnóstico y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de la arteria mesentérica superior constituye un reto diagnóstico entre las enfermedades poco comunes y subdiagnosticadas, en las que las características fenotípicas, las causas y las tan variadas manifestaciones clínicas deben alertar acerca del diagnóstico; sin embargo, los estudios de imagen constituyen una herramienta fundamental para identificar el padecimiento.

## REFERENCIAS

1. Rehman A, Saeed A, Shaukat T, et al. Wilkie's syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:43-45.
2. Fernández T, López M, Bardasco M, et al. Síndrome de Wilkie: a propósito de un caso. *Nutr Hosp* 2011;26:646-649.
3. Vulliamy P, Hariharan V, Gutmann J. Superior mesenteric artery syndrome and the "Nutcracker phenomenon". *BMJ* 2013. doi:10.1136/bcr-2013-008734.
4. Ichikawa T, Yamamuro H, Koizumi J, et al. Duodenal emphysema complicated with superior mesenteric artery syndrome in a patient with cerebral paralysis: A case report. *Tokai J Exp Clin Med* 2015;40:40-43.
5. Coşkun A, Uçar D, Carti E, et al. Wilkie's syndrome: A rare cause of vomiting and weight loss. *IJCRI* 2014;5:150-154.
6. Zachariah SK. Wilkie's syndrome: a rare cause of intestinal obstruction. *BMJ* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-203059.
7. Etxebarria B, Díez I, Loureiro C, et al. Duodenoyeyunos-tomía laparoscópica como tratamiento del síndrome de la arteria mesentérica superior. *CIR ESP* 2014;92:127-141.
8. Meng-Chieh Wu, I-Chen Wu, Jeng-Yih Wu, et al. Superior mesenteric artery syndrome in a diabetic patient with acute weight loss. *World J Gastroenterol* 2009;15:6004-6006.
9. Castaño R, Chams A, Arango P, et al. Síndrome de la arteria mesentérica superior o síndrome de Wilkie. *Rev Col Gastroenterol* 2009;24:200-209.



## Intoxicación por etilenglicol

Cacelín-Garza JR<sup>1</sup>, Cacelín-Miranda RS<sup>2</sup>

### Resumen

La intoxicación por etilenglicol es una urgencia médica y debe ser tratada como tal. El diagnóstico puede efectuarse con la existencia de acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, aumento de la osmolaridad sérica, cristaluria de monohidrato de oxalato de calcio y lesión renal aguda. Cursa con tres fases bien definidas, aunque algunos autores consideran una cuarta. Puede prescribirse etanol oral asociado con hemodiálisis en los sitios donde no hay disponibilidad de fomepizol o de etanol para administración parenteral.

**PALABRAS CLAVE:** etilenglicol, etanol, fomepizol, lesión renal aguda.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):259-284.

## Intoxication due to ethylene glycol.

Cacelín-Garza JR<sup>1</sup>, Cacelín-Miranda RS<sup>2</sup>

### Abstract

Ethylene glycol poisoning is a medical urgency and must be treated as so. Diagnosis can be achieved by metabolic acidosis with the presence of a wide anion gap, increase in serum osmolarity, cristalluria of calcium oxalate monohidrate and acute renal failure. It courses with three defined phases, although some authors identify a fourth phase. Ethanol can be used, associated to hemodialysis, in the places where there is not availability for fomepizole or ethanol of parenteral administration.

**KEYWORDS:** ethylene glycol; ethanol; fomepizole; acute renal failure

<sup>1</sup> Internista. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlaxcala, Tlaxcala, México. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Nativitas. Nativitas, Tlaxcala, México.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, Puebla, México.

**Recibido:** 8 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dr. José Ramón Cacelín Garza  
medintjosea@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cacelín-Garza JR, Cacelín-Miranda RS. Intoxicación por etilenglicol. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):259-284.

## ANTECEDENTES

La palabra alcohol comúnmente se usa para referirse específicamente al etanol o alcohol etílico. Sin embargo, en términos químicos, el alcohol puede referirse a cualquier derivado de un hidrocarburo. Por extensión, el sufijo "ol" se usa en la nomenclatura química para designar cualquiera de varios alcoholes. Los hidrocarburos que tienen dos grupos hidroxilos son llamados glicoles. El glicol derivado del etano es llamado etilenglicol.<sup>1</sup> La producción estimada en todo el mundo excede 23 mil millones de kg anualmente. El etilenglicol, 1-2 etanediol tiene un peso molecular de 67.2 g/mol. Es un líquido viscoso, no volátil, incoloro, higroscópico, de sabor dulce, soluble en agua.<sup>2,3</sup> Se usa como el principal ingrediente en muchos productos anticongelantes automotrices, esas formulaciones pueden contener varios aditivos, como anticorrosivos, lubricantes, agentes antiespuma y tintes. La fluoresceína sódica, un compuesto que exhibe fluorescencia cuando se expone a la luz ultravioleta, es común, pero no universalmente adicionado para ayudar a identificar fugas en los sistemas de enfriamiento de automóviles. El benzoato de denatonio, un derivado de la lidocaína, con un intenso sabor desagradable, se adiciona a algunos anticongelantes para disuadir la ingesta accidental o intencional. El uso industrial más importante es como precursor sintético. Por ejemplo, el taraftalato de polietileno, el polímero usado para hacer botellas de plástico para las bebidas carbonatadas y otros contenedores, es producido del etilenglicol, así como el textil sintético familiar conocido como poliéster. El etilenglicol por sí solo puede resultar en envenenamientos que ponen en peligro la vida cuando es ingerido. La utilidad del etilenglicol deriva de su baja masa molecular, su mezcla con el agua y su alto punto de ebullición.<sup>1</sup> El etilenglicol empezó a usarse ampliamente en el decenio de 1920; el primer caso por envenenamiento se describió en 1930. La toxicidad de los glicoles se apreció completamente en 1937

cuando 76 personas murieron después del uso de un elixir de sulfanilamida que contenía 72% de etilenglicol. En 1969 siete niños murieron en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, como resultado de la ingesta de un hipnótico que también contenía esta sustancia. La Asociación Americana de los Centros de Control de Envenenamientos reportó más de 4,800 y 6,000 exposiciones a etilenglicol en 1997 y 1998, respectivamente.<sup>3,4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 90 años de edad, originario y residente del estado de Tlaxcala, jornalero. Con alcoholismo positivo desde los 25 años de edad a base de bebidas fermentadas, llegando frecuentemente a la embriaguez. En 1998 cursó con enfermedad vascular cerebral oclusiva de la arteria cerebral media izquierda que le dejó como secuela hemiparesia espástica derecha. Inició su cuadro clínico en noviembre de 2003, había ingerido presumiblemente 500 cc de líquido anticongelante que se encontraba en una botella de refresco, con verborrea, poliuria y polidipsia. Un día después se agregó somnolencia, que evolucionó al deterioro neurológico, así como respiración estertorosa. Fue llevado 24 horas después de la ingesta a su Hospital General de Zona correspondiente. Dos horas antes de su llegada a su hospital de adscripción tuvo pérdida del estado de alerta, además de respiración rápida y superficial; a su llegada se encontró con pérdida del estado de alerta, respiración acidótica y ruidos cardíacos arrítmicos. La gasometría tomada a su ingreso reportó pH de 6.9 sin determinación de  $PCO_2$  ni de bicarbonato. Por deterioro de la mecánica ventilatoria se decidió intubación orotraqueal y asistencia mecánica ventilatoria. Fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestra unidad, donde se encontró bajo asistencia mecánica ventilatoria; se tomó control gasométrico que mostró acidosis metabólica con brecha aniónica de 35.79; la citometría hemática reportó leucocitosis con neutrofilia, mientras que la química sanguínea



reportó hiperglucemia, azoemia e hiperfibrinogenemia. A pesar de reposición de bicarbonato, persistió con acidosis metabólica por lo que se le realizó diálisis peritoneal. Posteriormente padeció crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, anuria y agitación psicomotriz. Continuó con acidosis metabólica a pesar de diálisis peritoneal y reposición de bicarbonato. El Cuadro 1 muestra los resultados de laboratorio y el Cuadro 2, los resultados de las gasometrías. Se solicitó apoyo al centro toxicológico de Monterrey; a pesar del tiempo transcurrido, se decidió la administración de etanol por sonda nasogástrica a razón de 0.5 mL/kg/dosis, cada dosis se administró cada cuatro horas. Veinticuatro horas después de haberse iniciado la administración de etanol, el paciente se encontró soporoso y con localización del estímulo nociceptivo. Se sometió a hemodiálisis al sexto y séptimo días

de haber ingresado por mayor incremento en las concentraciones de los elementos azoados. Después de la segunda sesión de hemodiálisis se encontró despierto, colaborador y obedeciendo órdenes. Se retiró el soporte ventilatorio a los 11 días; se egresó a los 13 días con persistencia de la elevación de los azoados.

## DISCUSIÓN

El etilenglicol (1,2-etanediol, etano-1,2-diol) es un alcohol con dos grupos hidroxilo. La fórmula molecular es  $C_2H_6O_2$ , su masa molar es de 62.7 g/mol, densidad 1.132 g/cm<sup>3</sup>. En su forma pura, es un líquido sипuroso, incoloro, inodoro, con sabor dulce y viscosidad de 16.1 mPas. Es un líquido relativamente no volátil, densidad de vapor 2.14 (aire=1), completamente soluble en agua en todas proporciones. Soluble en alco-

**Cuadro 1.** Resultados de estudios de laboratorio

Hb	Hto	CMHG	Leucocitos	Glucosa	U	NUS	Cr	Na	Cl	K	Ca	EGO
14.6	46	82	21,500	203				148		7.11		Albúmina 2.3 g, eritrocitos 20-25
13.1	41.7		26,100	178	55.64	26	2					
				163								
11.5	34.4	96.7	18,500	155	51.36	24	2.1	147	108	3.44		
				142	47.08	22	2.8	148	114	3.6		
12	35.5	94.8	21,200	194	59.92		3.5	138.2		4.2	7.87	
12.1	35.7		13,400	134	66.34	31		135		4.39	7.58	Albúmina 3+, eritrocitos incontables
13.2	38.2		9,210	158	70.62	33	5.5	137	107	4.18	7.7	
12.7	37.7		9,050	162	72.76	34	6.3	136	106	4		
11.9	35	94.4	11,000	123	35		7.2	140	110	4.49	8.82	
11.8	35		12,100	113	38.52	18	3.7	128	99	7.2		Post-HD
				120				128	99	3.86		
10.6	33	99.5	9,000	101	24	21.3	5.6					
				116	40.6	19	4.1	122.7	96	3.36		
10.5	33.4	96.3	9,400									
9.9	31.7	96.6	11,200	133	72.6	34	6.4	130	103	3.93		
				140	23.46	23.9	7.2	125.2		4.7		Prots2+, Hb2+, Leucos 20.25
10.1	29		12,000	109	102.72	48	8	133.9		4.3	8.21	Alb HS HB2+, 12-15, lxc

Cuadro 2. Resultados de gasometrías

Día	pH	PcO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>	PO <sub>2</sub>	Sat	CO <sub>2</sub> T	EB	
19/11/03	6.9			115.7				
	6.95	18	3.3	207	99	3.8	-22.8	
	6.88	18	3.4	305	100	4	-29.8	
20/11/03	7.25	18	7.9	234	91	8.5	-19.3	
	7.23	13	5.4	73	96	5.8	-22.2	
	7.32	33	17	87	90	18	-9.1	
	7.4	31	19.2	66	93	19.2	-5.6	
21/11/03	7.39	28	16.9	68	93	17.2		
22/11/03	7.46	29	20.6	90	97	21.5	-3.2	
	7.39	29	18.5	77	95	17.6	-7.4	
23/11/03	7.48	21	15.6	89	97	19.9	-7.9	
24/11/03	7.44	26	20.8	65	93	17.7	-6.5	
25/11/03	7.5	23	17.9	69	95	18.6	-5.3	
	7.54	25	21.4	57	93	22.2	-1.1	Post-HD
26/11/03	7.5	20	15.6	73		19.9	-7.6	
27/11/03	7.43	27	17.9	79	96	18.7	-6.4	
28/11/03	7.36	31	17.5	65	91	17.5	-7.9	
29/11/03	7.42	28	18.2	68	94	20.8	-6.3	
30/11/03	7.36	26	14.7	89	96	15.5	-10.7	

holes alifáticos bajos, acetona, glicerol y ácido acético, algo soluble en éter, benceno y aceites. Es un líquido inflamable con punto de combustión de 127°C y temperatura de autoignición de 398°C, límites explosivos de 3.2-53%. Es manufacturado a partir del etileno por vía intermedia de óxido de etileno, que reacciona con agua para formar etilenglicol.<sup>5</sup>

**Toxicinética**

La exposición dérmica en actividades como cambiar anticongelantes es la vía de exposición más común del etilenglicol; sin embargo, es más factible que ésta no lleve a efectos tóxicos, ya que la absorción significativa de etilenglicol a través de la piel intacta no ocurre con la exposición casual. La exposición por inhalación se debe a su baja volatilidad; sin embargo, la presión de vapor del etilenglicol es también baja como para

llevar a la exposición excesiva por inhalación a temperaturas incrementadas o rociadas en forma de aerosol. Empero, las concentraciones aéreas altas de etilenglicol teóricamente pueden resultar en absorción por inhalación significativa que rápidamente causa irritación intolerable de la garganta y de las membranas mucosas y, por ende, previene la exposición significativa.<sup>1,5</sup> Sólo la exposición oral, a través de la ingesta intencional o accidental, tiene efectos tóxicos y sólo si es ingerido en cantidades suficientes en una sola exposición. Es absorbido rápida y completamente después de su ingesta por el aparato gastrointestinal y alcanza concentraciones pico entre 30 y 60 minutos después de su ingesta,<sup>5</sup> con concentraciones máximas que se alcanzan de una a cuatro horas.<sup>2,6</sup> La vida media es de 2.5-4.5 horas, puede prolongarse hasta 17 horas en presencia de concentraciones terapéuticas de etanol (100-200 mg/dL).<sup>5</sup> Tiene baja afinidad por

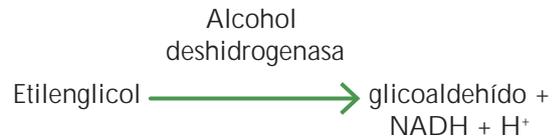


proteínas plasmáticas debido a su hidrosolubilidad, lo que favorece una tasa alta de distribución tisular. Su volumen de distribución es de 0.54-0.8 L/kg, similar al agua corporal total.<sup>1,2,5,6</sup> Su metabolismo es principalmente hepático (80%) con vida media corta de tres a ocho horas.<sup>1,2</sup> Es filtrado por el glomérulo renal y reabsorbido pasivamente; cerca de 20% es filtrado por los riñones, pero la tasa de excreción a través de esta vía es lenta, con vida media de 18-20 horas.<sup>5</sup>

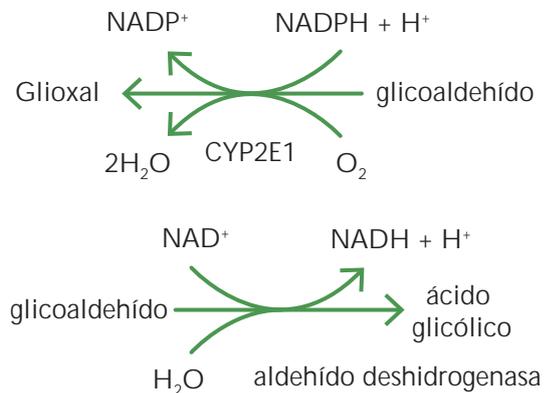
La dosis mínima letal no está bien establecida. La información disponible sugiere que hay una considerable variación persona a persona. Hay varios factores conocidos que pueden afectar esta variabilidad, que incluyen el grado de dilución del etilenglicol contenido en la formulación específica ingerida, la coingesta, principalmente de etanol, porque puede influir en la respuesta a un volumen dado de ingestión; si ocurre vómito y la función renal.<sup>1</sup> La dosis tóxica letal es citada comúnmente como de 100 mL o de 1-1.5 mL/kg, pero también tiene una variabilidad considerable.<sup>1,2,4-7</sup> Cuando se trata apropiadamente, los pacientes pueden sobrevivir a pesar de ingestas mayores.<sup>4</sup> Estos reportes se basan en experimentos animales o en reportes clínicos, algunas veces anecdóticos y probablemente implican varios grados de desconocimiento o diluciones no especificadas, más que de etilenglicol puro. En nuestro caso, la información disponible es que el paciente ingirió 500 mL, lo que es poco probable ya que hubiese fallecido al exceder la dosis letal o, como se señala, el etilenglicol probablemente estaba diluido.

Similar al etanol, tiene efectos de ebriedad y sedación del sistema nervioso central, pero la toxicidad inherente de este compuesto *per se* es baja. Sin embargo, el compuesto es oxidado a metabolitos intermediarios que poseen citotoxicidad sustancial. Se metaboliza principalmente por enzimas deshidrogenasa, en conjunto con la forma oxidada del cofactor nicotinamida

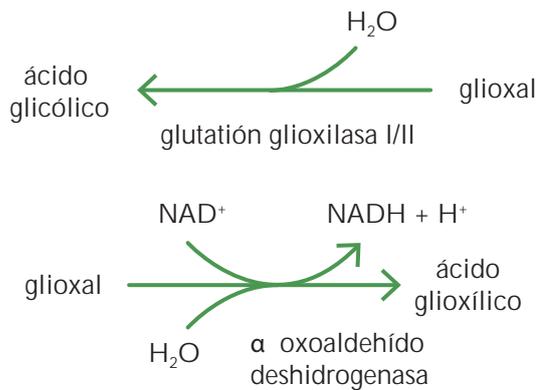
adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>). La primera es catabolizada por la alcohol deshidrogenasa, que es capaz de oxidar ciertos átomos que contienen hidroxilos para aldehídos. Una segunda enzima, la aldehído deshidrogenasa, convierte el aldehído a su correspondiente ácido carboxílico.



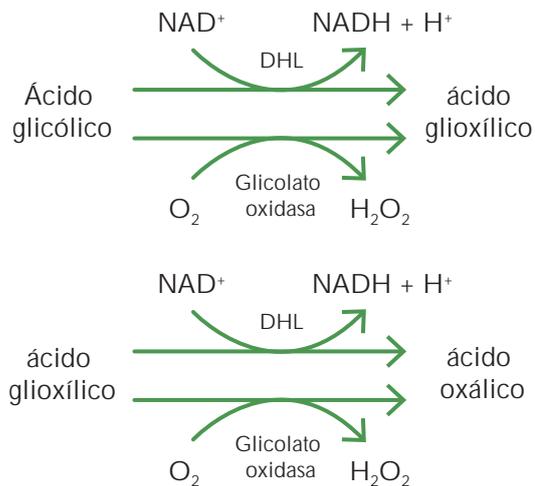
Esta reacción constituye uno de dos importantes pasos limitantes de la vía metabólica total. El glicolaldehído rápidamente se somete por oxidación a aldehído en parte por la aldehído deshidrogenasa y en menor extensión por la enzima citocromo P450 (CYP2E1). El aldehído inhibe la fosforilación oxidativa, la respiración, el metabolismo de la glucosa, la síntesis de proteínas, la replicación de ADN, la síntesis de ARN ribosomal, la respiración en el sistema nervioso central, el metabolismo de la serotonina, además de alterar las concentraciones de aminas en el sistema nervioso central, resultando en la producción de glioxal y de ácido glicólico.



El glioxal es metabolizado a ácido glicólico y a ácido glioxílico. El ácido glicólico es el responsable de la acidosis metabólica.

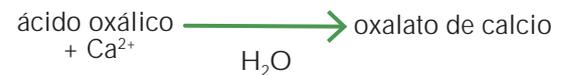


Enseguida, el ácido glicólico es convertido a ácido glioxílico por la glicolato oxidasa o lactato deshidrogenasa, una conversión que constituye el segundo paso limitante de la secuencia total. El ácido glioxílico es convertido a ácido oxálico principalmente por la DHL, pero también en algún grado por la glicolato oxidasa.



Los ácidos glicólico, glioxílico y oxálico se disocian principalmente bajo condiciones fisiológicas, liberando iones hidrógeno de su ácido carboxílico. Los modelos animales y autopsias de humanos han revelado formación extensa de cristales visibles por microscopia de luz en varios tejidos, que incluyen túbulos renales, cerebro, meninges, vasos sanguíneos, hígado, bazo, peri-

cardio y el sistema de conducción cardiaca. Estos cristales se han identificado como de oxalato de calcio, la sal de calcio escasamente soluble de ácido oxálico, que se forma en soluciones acuosas de ácido oxálico en presencia de iones de calcio.



El oxalato de calcio no puede ser metabolizado por los humanos y es un producto final del metabolismo del etilenglicol.<sup>1,3,4,7-9</sup>

El hallazgo patológico de grandes formaciones de oxalato de calcio en los túbulos renales fue aceptado grandemente como el mecanismo por el cual el envenenamiento por etilenglicol resulta en las manifestaciones clínicas de insuficiencia renal aguda, ya sea por causar obstrucción tubular renal o por un efecto citotóxico directo del oxalato en los túbulos renales. Este mecanismo tiene una presunción lógica, dado que los individuos con el error innato del metabolismo conocido como oxaluria primaria u oxalosis congénita excretan grandes cantidades de oxalato de calcio y desarrollan un extenso depósito de cristales, incluyendo nefrocalcinosis, lo que lleva a insuficiencia renal frecuentemente en niños.

Además de la nefropatía microobstructiva por el oxalato de calcio o la necrosis tubular aguda inducida por oxalato, otros mecanismos postulados de toxicidad renal por el envenenamiento con etilenglicol han incluido la citotoxicidad renal directa por uno o más de los metabolitos intermediarios, necrosis focal hemorrágica cortical, otros mecanismos de necrosis tubular aguda y nefritis intersticial. El glicolaldehído y el glioxilato mostraron alto grado de toxicidad, incluyendo depleción profunda de ATP, liberación de DHL y muerte celular tubular. El glicolaldehído causa también degradación de



fosfolípidos y de la DHL. El glioxilato mostró inhibir el transporte mitocondrial de electrones y la fosforilación oxidativa, inhibiendo el ciclo de Krebs. El glioxal también tiene citotoxicidad con formación de especies reactivas de oxígeno y colapso del potencial de membrana mitocondrial, incluyendo peroxidación lipídica e inhibiendo la respiración celular. Los intermediarios ácidos y aldehídos de etilenglicol tienen otros efectos tóxicos, como interferir en el metabolismo de la glucosa, bloquean la síntesis de proteínas e inhiben la síntesis y replicación del ácido nucleico.<sup>1</sup>

Una hipótesis reciente de trabajo es que el oxalato, el metabolito del etilenglicol, se acumula en el túbulo renal proximal en cantidades suficientes para formar cristales de monohidrato de oxalato, que son introducidos por las células proximales tubulares, lo que provoca daño mitocondrial que resulta en muerte celular y necrosis tubular con la consecuente insuficiencia renal. Pomara y colaboradores demostraron en ratas que los cristales de monohidrato de oxalato de calcio y no el ion oxalato causan daño en la mitocondria del riñón, induciendo permeabilidad mitocondrial transitoria que lleva a la muerte de las células renales. Debido a que esos cristales de monohidrato de oxalato de calcio son transportados intracelularmente por las células renales, la toxicidad renal del etilenglicol puede resultar en la inhibición de la respiración mitocondrial en las células tubulares proximales. Se sabe que la permeabilidad transitoria de la mitocondria inhibe la síntesis de ATP y es responsable de la muerte celular necrótica. Así que la interferencia con la producción de energía mitocondrial puede ser un factor importante en la lesión renal inducida por la acumulación de cristales de monohidrato de oxalato de calcio en los riñones durante la exposición aguda y subaguda al etilenglicol.<sup>10</sup>

En cerca de 50% de los casos fatales de intoxicación por etilenglicol, se encuentran

cristales de oxalato de calcio en la orina y en diferentes tejidos. Kim y colaboradores<sup>11</sup> observaron esos cristales en la orina cuatro a ocho horas después de la ingestión. La existencia de cristales de oxalato de calcio depende del curso de la intoxicación. Así, Garg y colegas reportaron el caso fatal de un paciente que tenía concentraciones séricas de etilenglicol de 2,340 mg/dL; la elevada concentración no se debió a la redistribución *postmortem*, ya que una concentración de 2,261 mg/dL se halló en la orina y en el humor vítreo fue de 1,028 mg/dL; a pesar de estas concentraciones, no se encontraron metabolitos tóxicos ni cristales de oxalato de calcio; además, las concentraciones de calcio, de creatinina y de nitrógeno ureico fueron normales, se asumió que fue consecuencia del efecto tóxico directo del etilenglicol que provocó depresión aguda del sistema nervioso central, insuficiencia respiratoria y muerte antes de la acumulación de metabolitos tóxicos.<sup>12</sup>

### Historia clínica y manifestaciones

El etilenglicol es un tóxico y su ingestión debe considerarse una urgencia médica. El etilenglicol puede ser ingerido de manera accidental o puede ser tomado deliberadamente en un intento suicida o como sustituto del etanol. La intoxicación con esta sustancia requiere tratamiento con un antídoto.<sup>5</sup>

En 1950, Khan y Brochner describieron los siguientes estadios clásicos de la intoxicación por etilenglicol: 1) neurológico, 2) cardiopulmonar y 3) renal, algunos autores incluyen un estadio 4 o de secuelas. Estos estadios son fases teóricas de la intoxicación por etilenglicol, pero la progresión del curso clínico con frecuencia es no consistente o predecible. Un estadio puede predominar, mientras que otro puede estar ausente, o bien existir sobreposición de los tres estadios. Los pacientes pueden presentarse

muchas horas después de la ingesta y encontrarse comatosos con dificultad respiratoria e insuficiencia renal.<sup>6</sup>

El primer síntoma de la ingesta de etilenglicol es similar al causado por la ingesta de alcohol, esta ebriedad puede ser indistinguible en el examen físico de la causada por la intoxicación por etanol. En pocas horas, más efectos tóxicos aparecen, los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, convulsiones, estupor o incluso coma. La toxicidad por etilenglicol debe sospecharse en cualquier paciente que parezca severamente enfermo después de tomar una sustancia desconocida, especialmente si parece ebrio y no tiene olor a alcohol en su respiración.<sup>1,5</sup>

#### Estadio 1 (minutos-12 horas)

Sobreviene frecuentemente de 30 minutos a varias horas después de la ingestión. Predomina la toxicidad sobre el sistema nervioso central, inicia con manifestaciones de ebriedad similar a la que ocurre con la intoxicación por etanol. Puede estar acompañada de cefalea, vértigo, euforia y comportamiento extraño. El dolor abdominal y gastrointestinal pueden ocurrir temprano, ya que el etilenglicol como el etanol puede causar irritación gástrica, que resulta en dolor abdominal y en algunos casos en vómitos. A medida que el metabolismo progresa, estos síntomas son reemplazados por acidosis metabólica y depresión del sistema nervioso central. El primer estadio puede persistir más allá de 12 horas, con las manifestaciones neurológicas que empeoran progresivamente. Estas manifestaciones incluyen depresión más severa del estado de conciencia, que en algunos casos puede progresar al coma, asociado con hipotonía e hiporreflexia. Las convulsiones, incluido el estado epiléptico, son comunes en casos severos, junto con un amplio espectro de anormalidades neurológicas que pueden

incluir nistagmo, ataxia, parálisis, oftalmoplejías y sacudidas mioclónicas.<sup>1-6</sup> La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear de cráneo muestran edema cerebral e hipodensidades que afectan la médula, puente, cerebro medio, tálamo, diencefalo, cerebelo, ganglios basales, lóbulos temporales, materia blanca central y periventricular. La meningitis aséptica y encefalitis se han observado también en el examen *postmortem*.<sup>1</sup> Los síntomas neurológicos se deben a los metabolitos aldehídos.<sup>3,5</sup> Puede aparecer aumento de la osmolaridad sérica de manera temprana y encontrarse cristales de oxalato de calcio.

#### Estadio 2 (12-24 horas)

Ocurre típicamente 12 a 24 horas después de la ingestión, se caracteriza por manifestaciones cardiopulmonares. La hiperpnea es evidente en forma temprana en este estadio, como consecuencia de la compensación respiratoria de la acidosis metabólica. En algunos casos, se requiere intubación orotraqueal para proteger la vía aérea por la depresión severa del sistema nervioso central. En otros casos, puede haber edema pulmonar con dificultad respiratoria y ser la causa de insuficiencia respiratoria franca. Puede ocurrir bradicardia, taquicardia, hipo o hipertensión, algunos pacientes pueden padecer insuficiencia cardíaca. Puede sobrevenir choque circulatorio y en algunos casos no responder a la expansión intravascular, requiriendo la administración de vasopresores. También se han señalado neumonitis y síndrome de dificultad respiratoria. Estos efectos cardiovasculares pueden deberse al depósito de cristales de oxalato de calcio en el corazón, pulmones y vasculatura o por efectos directos de otros intermediarios tóxicos en las células de estos sistemas orgánicos.<sup>1-6</sup> Se ha identificado disfunción orgánica múltiple en esta fase.<sup>13</sup> La muerte ocurre con más frecuencia en esta etapa.



### Estadio 3 (más de 24 horas)

Si el paciente sobrevive a las manifestaciones neurológicas y cardiopulmonares, la insuficiencia renal aguda sobreviene con frecuencia, constituyendo la tercera fase de la intoxicación por etilenglicol, que se manifiesta de manera típica entre 24 y 72 horas después de la ingestión. La insuficiencia renal puede ser oligúrica, anúrica o no oligúrica. Los pacientes conscientes pueden quejarse de dolor de flanco. Puede ocurrir hematuria macro o microscópica.<sup>1-5</sup> La formación de cristales requiere una cantidad de tiempo suficiente para que el etilenglicol sea metabolizado a oxalato. La formación de oxalato depleta las concentraciones de calcio sérico y se deposita en la mucosa intestinal, el hígado, el cerebro, el corazón, los pulmones y el riñón. La excreción de los cristales de oxalato de calcio está usualmente pero no siempre presente.<sup>4</sup> El incremento en la excreción de oxalato ocurre en la intoxicación por etilenglicol. Debido a la baja solubilidad del oxalato en presencia de calcio, con frecuencia se observan cristales de oxalato de calcio en la orina de pacientes intoxicados y pueden ser depositados en las células tubulares y el líquido luminal. Por largo tiempo se ha asumido que estos cristales son la génesis de la insuficiencia renal aguda asociada con el etilenglicol. Sin embargo, los cristales de oxalato de calcio no se han observado en algunos casos de daño renal. Podelski y colaboradores<sup>14</sup> estudiaron la citotoxicidad del etilenglicol, glicolaldehído, glicolato, glioxilato y oxalato en segmentos tubulares proximales de ratón y cultivaron células tubulares proximales humanas. Estos autores concluyeron que sólo los metabolitos aldehído, glicolaldehído y glioxilato son tóxicos y sugirieron que cualquier implicación del oxalato en la insuficiencia renal aguda asociada con el etilenglicol es resultado de la cristaluria de oxalato de calcio intraluminal-formación de cilindros. Por el contrario, se ha observado citotoxicidad en células renales humanas cultivadas, sólo por el oxalato

de calcio y no por glicolaldehído, glicolato o glioxilato en concentraciones esperadas en la intoxicación por etilenglicol. McMartin presentó evidencia convincente de que la toxicidad renal asociada con etilenglicol se debe a los cristales de monohidrato de oxalato de calcio y no al glicolato, glicolaldehído o glioxilato.<sup>15,16</sup>

Aunque los estudios viejos sugieren que el daño renal puede ocurrir en ausencia de cristales, la acumulación de cristales de monohidrato de oxalato de calcio recientemente se ligó con evidencia de necrosis tubular proximal. En términos microscópicos, el daño necrótico se observa solamente en presencia de cristales de monohidrato de oxalato de calcio y metabólicamente el daño es más severo en riñones con elevada acumulación de cristales de monohidrato de oxalato de calcio.

El papel del oxalato en la causa de la insuficiencia renal se ha confirmado *in vivo* en diversos estudios animales, en uno de ellos ratas Wistar y F-344 se alimentaron con una dieta que contenía etilenglicol durante 16 a 52 semanas. Las ratas Wistar fueron más sensibles al etilenglicol que las F-344, ya que casi todas tuvieron nefropatía severa relacionada con cristales, a dosis de 500 mg/kg/día, mientras que las F-344 tuvieron nefropatía mínima o nula. Además, las dosis altas de etilenglicol, 1,000 mg/kg/día en las ratas insensibles, F-344, produce suficientes concentraciones de oxalato de calcio para que ocurra nefropatía. Estos resultados demuestran que la nefropatía tóxica ocurre sólo cuando altas concentraciones de oxalato se acumulan como cristales de monohidrato de oxalato de calcio en los riñones. De manera experimental, la exposición crónica a etilenglicol produce una baja pero constante liberación de oxalato que puede llevar a nefropatía. En estas exposiciones crónicas, la acidosis no ocurre, lo que indica que la toxicidad renal no es secundaria a la acidosis.<sup>16-18</sup>

Se ha demostrado correlación estrecha entre la severidad de la nefrotoxicidad y la acumulación total de cristales de monohidrato de oxalato de calcio. Estos cristales se adhieren a las membranas de las células tubulares y subsecuentemente ingresan resultando en muerte celular. McMartin sugirió que posiblemente existen factores clave en la formación de cristales de monohidrato de calcio, como la magnitud de la entrega del oxalato y la depuración por el glomérulo.<sup>16</sup>

Los cristales de oxalato de calcio también son depositados en otros tejidos y presumiblemente son la causa de la toxicidad cerebral y de otros órganos.<sup>1</sup>

Los posibles mecanismos por los que los cristales de monohidrato de oxalato de calcio inducen la muerte celular incluyen la pérdida de la estructura de la membrana, generación de mediadores lipídicos, desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes y disfunción mitocondrial. Inducen redistribución de la fosfatidilserina al lado exterior de la membrana plasmática e incrementan la liberación de ceramida, indicadores tempranos de muerte celular. Producen hemólisis y alteran la integridad de la unión estrecha en las células renales que se han cultivado o insertado para separar los compartimientos basolaterales y apicales sugiriendo daño relacionado con la membrana. El oxalato también activa la fosfolipasa A2, una enzima que produce la señalización de las moléculas de ácido araquidónico y de lisofosfolípidos, que está implicada en la lesión por toxicidad de las células renales.<sup>16</sup>

La respuesta citotóxica a los cristales de monohidrato de oxalato de calcio puede resultar de estrés oxidativo y de la acumulación incrementada de especies reactivas de oxígeno, acompañadas por un decremento en el potencial antioxidante. Sin embargo, el daño tisular *in vivo*

asociado con hiperoxaluria no se correlaciona con la peroxidación lipídica, por lo que se cuestiona el papel de los mecanismos oxidativos en la producción del daño necrótico. Empero, el oxalato puede ser tóxico a través de efectos oxidativos en las proteínas o los ácidos nucleicos, más que en los lípidos.

Más probablemente, el incremento en las especies reactivas de oxígeno se origina en la mitocondria a través de la pérdida de los complejos I y III de la cadena transportadora de electrones. Los estudios *in vivo*, efectuados en mitocondrias de ratas, sugieren que el oxalato puede incrementar las especies reactivas de oxígeno y disminuir las proteínas antioxidantes tiol. Los efectos en las especies reactivas de oxígeno son reproducidos por la administración de ácido araquidónico y lisofosfatidilcolina, lo que sugiere que el oxalato puede generar señales moleculares para incrementar la generación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno. Los cristales de monohidrato de oxalato de calcio afectan directamente la mitocondria para incrementar la concentración de superóxido, aunque parcialmente a causa de la disociación de los cristales de monohidrato de oxalato de calcio para liberar oxalato, seguido por la captación de oxalato por el transportador mitocondrial dicarboxilato. Entonces, los cristales de monohidrato de oxalato de calcio inducen muerte celular, por incrementar las especies reactivas de oxígeno, ya sea por la acción directa en la mitocondria en la generación de especies reactivas de oxígeno o indirectamente por la generación de moléculas de liposeñalización.

Los químicos con frecuencia son citotóxicos por dañar la mitocondria, comúnmente por incrementar la permeabilidad de la membrana interior a pequeños solutos, esto es, induciendo la conversión de la permeabilidad mitocondrial, asociada con la pérdida del potencial transmembrana, con la inflamación mitocondrial y con la



ruptura de la membrana externa. La inducción de la permeabilidad mitocondrial está ligada con cambios en la fluidez de la membrana interna, por tanto, con cambios conformacionales en las proteínas formadoras de poros. La permeabilidad mitocondrial juega un papel clave en la muerte celular necrótica.

La disfunción mitocondrial, al provocar la depleción del ATP intracelular, favorece la producción de necrosis, ya que el ATP se requiere para la inducción de la apoptosis. Así entonces, los cristales de monohidrato de oxalato de calcio también pueden ser citotóxicos por interferir directamente con la respiración mitocondrial y la producción de ATP. Además, los cristales de monohidrato de oxalato de calcio pueden producir toxicidad por un efecto directo en la función mitocondrial, ya que se sabe que cantidades suficientes de cristales de monohidrato de oxalato de calcio son tomados por las células tubulares proximales e interactúan con la mitocondria o con las membranas mitocondriales. En mitocondrias aisladas de riñones de ratas, los cristales de monohidrato de oxalato de calcio, pero no el oxalato, disminuyen marcadamente la respiración mitocondrial sin alterar el estadio IV de la respiración o la tasa ADP/oxígeno.<sup>16</sup>

En 50% o menos de los casos de intoxicación por etilenglicol hay cristaluria de oxalato de calcio a la admisión hospitalaria, por tanto, no es un hallazgo de laboratorio muy sensible. Sin embargo, el hallazgo de cristaluria de oxalato de calcio en conjunto con la brecha osmolar y brecha aniónica elevada indican fuertemente toxicidad probable por etilenglicol. Estos cristales están presentes en dos formas, los cristales de dihidrato de oxalato de calcio en forma de envoltura y los cristales de monohidrato de oxalato de calcio termodinámicamente más estables, en forma de aguja, estos últimos se han identificado erróneamente como cristales de hipurato.

#### Estadio 4 (secuelas)

Aunque no se incluyen en las descripciones clásicas de la intoxicación por etilenglicol, un cuarto estadio (días a semanas posingestión), que se manifiesta por déficits neurológicos retardados, fue originalmente sugerido por Factor y Lava en 1987,<sup>19</sup> en tres casos que mostraron déficit de los nervios craneales. Puede ser que con el mejoramiento en los cuidados médicos, más pacientes con sobredosis severas, que anteriormente hubieran resultado mortales, sobrevivan y entonces padezcan secuelas tardías.<sup>20</sup>

Por lo general, se manifiestan una a dos semanas después de la ingesta inicial e incluyen neuropatías craneales, que pueden ser parálisis facial bilateral y oftalmoplejía, así como también neuropatías periféricas sensitivomotoras, que pueden ser severas para causar parálisis completa. Los reportes también incluyen edema cerebral, convulsiones, aumento de la presión intracraneal con hidrocefalia comunicante, enfermedad vascular cerebral, parálisis diafragmática, puede haber incluso manifestaciones de disfunción del sistema nervioso autónomo como síndrome taquicardia-bradicardia y retención urinaria con íleo paralítico. La punción lumbar muestra disociación albuminocitológica, aunque puede haber leucorraquia. La tomografía computada puede ser normal, pero las imágenes de resonancia magnética nuclear pueden mostrar crecimiento anormal de los núcleos de los nervios craneales. La neurofisiología puede mostrar polineuropatía axonal primaria, una afección desmielinizante o polirradiculopatía. Rahman y colegas<sup>17</sup> reportan el caso de un paciente intoxicado por etilenglicol que padeció como secuelas disfunción del sistema nervioso autónomo con hipotensión postural y gastroparesia; asimismo, Baldwin y colaboradores reportaron el caso de un paciente que ingirió etilenglicol y padeció parálisis bulbar, hipotensión postural y dolor neuropático persistente.<sup>21</sup>

En el caso que reportamos, el paciente cursó con prácticamente todas las fases, excepto la cuarta. Las fases más notorias fueron la primera, caracterizada por acidosis metabólica severa y aumento de la brecha aniónica y la tercera, la insuficiencia renal aguda, que ameritó la administración de terapia de reemplazo renal.

### Hallazgos de laboratorio

Las mediciones séricas o plasmáticas de las concentraciones de etilenglicol pueden proveer confirmación de la exposición tóxica de este agente. Sin embargo, los ensayos cuantitativos para esta sustancia no están disponibles en muchos laboratorios de los hospitales. Cuando las muestras son enviadas a centros de referencia puede resultar en retardo para establecer el diagnóstico y, por ende, se convierte en un retraso potencial en el tratamiento que puede salvar la vida, y en caso de disponer de ellos, la interpretación debe hacerse de manera cuidadosa. En los casos en los que hay una historia creíble de ingestión de etilenglicol, las muestras de laboratorio disponibles en muchos hospitales pueden proveer evidencia importante corroborativa de la exposición y también para ayudar a evaluar los metabolitos tóxicos que han iniciado a acumularse y cuáles modalidades de tratamiento están disponibles. En los casos en quienes la historia no está disponible o es incompleta, estas pruebas de escrutinio son más importantes, particularmente si las pruebas no están disponibles.<sup>1,15</sup>

Existe una pequeña correlación entre las concentraciones séricas de etilenglicol y la severidad del envenenamiento, lo que en ocasiones hace incierto el diagnóstico.<sup>4</sup> Se ha reportado muerte en pacientes con concentraciones prácticamente indetectables de etilenglicol. La discrepancia subraya la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento de la intoxicación. La escasa correlación entre las concentraciones de etilenglicol y el resultado clínico es el resultado de

la rápida depuración del componente original y la conversión a metabolitos tóxicos. El periodo de ventana durante el cual el etilenglicol puede detectarse puede ser relativamente estrecho.<sup>17</sup>

Se han desarrollado varios métodos para cuantificar las concentraciones de etilenglicol en suero o plasma. Existen métodos colorimétricos o ensayos enzimáticos, pero tienen limitaciones respecto a la especificidad. Los ensayos colorimétricos están disponibles recientemente de manera comercial en Estados Unidos, pero sólo para uso veterinario, dando resultados cualitativos en sólo 30 minutos. En un estudio donde se usó la prueba colorimétrica, los autores concluyeron que esa prueba es sensible y específica en casos de intoxicación por etilenglicol en humanos.<sup>22</sup>

La cromatografía de gas, usada para la medición del metanol, no puede utilizarse para analizar etilenglicol por su alto punto de ebullición, alta polaridad y baja presión de vapor, estos inconvenientes pueden ser evadidos si se realiza una reacción química preliminar para transformar cualquier muestra de etilenglicol en un derivado más volátil y menos polar. Estas técnicas representan los últimos adelantos en los métodos usados para determinar las concentraciones de etilenglicol y de ácidos volátiles. Aunque estos métodos pueden proveer resultados precisos, el equipo es caro, son difíciles de interpretar por la instrumentación especial y habilidad requerida. Se han reportado, por ejemplo, falsos positivos en pacientes con errores innatos del metabolismo y en pacientes con concentraciones no tóxicas de otros glicoles, como 2-3-butanediol y propilenglicol. Cuando las concentraciones del compuesto original son relativamente bajas, puede haber concentraciones potencialmente letales de los metabolitos circulantes tóxicos; así, se recomienda la medición plasmática del glicolato, que provee información acerca del nivel de intoxicación. Empero, la medición de glicolato



es menos probable que esté disponible que las mediciones del etilenglicol, especialmente en casos urgentes.<sup>1,15,23</sup>

### Diagnóstico

Debe sospecharse en los pacientes con estado mental alterado, acidosis metabólica severa con brecha aniónica y osmolar alta, hipocalcemia y cristaluria de oxalato de calcio.<sup>4,6,7</sup>

### *Pruebas de escrutinio de laboratorio*

La baja masa molecular del etilenglicol, junto con su baja toxicidad intrínseca, por lo menos para las moléculas no transformadas, permite la existencia de grandes cantidades molares de estas sustancias en la circulación en el período inmediato después de la ingestión y de la absorción gastrointestinal. En esos casos, la osmolaridad plasmática se incrementa en proporción a la concentración de etilenglicol. La medición de la osmolaridad sérica representa una clave para la ingestión de esta sustancia, si el resultado es anormalmente alto y no explicado por algunos otros trastornos.<sup>1</sup> La osmolaridad sérica es de 270-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O en un individuo sano. La diferencia entre la osmolaridad medida y la calculada, la brecha osmolar, resulta de la existencia de otros solutos en el suero. El incremento en la brecha osmolar generalmente se considera importante cuando es mayor de 10 a 15 mOsm/kg, lo que sugiere la existencia de sustancias de baja masa molecular que logran concentraciones séricas apreciables.<sup>1,23</sup> Puede estar elevada en la primera hora de la ingestión y es el resultado de la existencia del etilenglicol por sí mismo, no por sus metabolitos tóxicos en el suero.<sup>5</sup> La contribución del etilenglicol o del etanol puede calcularse de la siguiente manera, cada 16 mmol/L (100 mg/dL) de incremento en la concentración de etilenglicol contribuye aproximadamente 16 mosm/kg H<sub>2</sub>O y cada 22 mmol (100 mg/dL) de etanol contribuye con

22 mOsm/kg a la brecha osmolar.<sup>23</sup> A medida que se metaboliza el etilenglicol, sus concentraciones plasmáticas disminuyen y entonces su contribución a la osmolaridad y a la brecha osmolar también declina; puede no ser aparente tardíamente en el curso del envenenamiento, encontrándose concentraciones letales de metabolitos tóxicos circulantes. Estos metabolitos en su forma neutral y en su forma aniónica tienen actividad osmótica; sin embargo, en su forma aniónica desplazan a los aniones bicarbonato activos y así los aniones ácidos no tienen efecto neto en la osmolaridad. Los ácidos orgánicos acumulados pueden ser detectados por sus efectos asociados en la brecha aniónica y el pH arterial. En la intoxicación por etilenglicol, hay correlación entre el glicolato plasmático (el principal anión ácido), el pH arterial y la brecha aniónica sérica. Cuando sobreviene frecuentemente es severa y la brecha aniónica está incrementada, como ocurrió en nuestro paciente, que padeció acidosis metabólica con pH inicial de 6.9 y con brecha aniónica de 35.79. Asimismo, la acidosis metabólica puede estar ausente y la brecha aniónica completamente normal aun cuando el paciente haya ingerido grandes cantidades de etilenglicol, esto puede deberse a que el paciente se presenta de manera temprana después de la ingestión y no ha habido tiempo suficiente para la transformación a metabolitos ácidos, aunque se han señalado otros factores, entre ellos el equilibrio electro-lítico basal individual, la velocidad a la que se metaboliza el etilenglicol y la existencia o ausencia de un inhibidor enzimático semejante al etanol que puede retardar el metabolismo del etilenglicol.<sup>1,24</sup> Se requieren estudios para confirmar los mecanismos específicos por los que ocurre acidosis metabólica de brecha aniónica normal en el contexto de la intoxicación por etilenglicol. Los clínicos deben, no obstante, estar alertas del potencial de la acidosis metabólica de brecha aniónica normal en pacientes con toxicidad significativa por etilenglicol y este

diagnóstico no debe excluirse si la acidosis metabólica de brecha aniónica normal forma parte del trastorno metabólico en la presentación.<sup>24</sup> Por estas razones, ni la brecha osmolar ni la brecha aniónica están universalmente presentes en los casos de intoxicación por etilenglicol y su ausencia, entonces, no puede usarse para descartar la toxicidad por etilenglicol. Al contrario, la coexistencia de acidosis metabólica con brecha aniónica y osmolar elevadas, aunque altamente sugerente de envenenamiento por etilenglicol, no es específica de este cuadro.<sup>23</sup>

### Cristaluria

En la intoxicación por etilenglicol, existen series y reportes de casos que con frecuencia documentan la existencia de cristales de oxalato de calcio en el análisis de orina. En el contexto adecuado, este hallazgo lleva al diagnóstico, como lo reportaron Luqman y colaboradores, en un paciente que llegó a urgencias obnubilado, con acidosis metabólica e insuficiencia renal; el examen de orina mostró numerosos cristales, que al ser examinados con luz polarizada mostraron ser birrefringentes, característica de los cristales de monohidrato de calcio.<sup>25</sup> De igual manera Huhn y Rosenberg reportaron el caso de un paciente que se intoxicó por etilenglicol, se basaron en el hallazgo de acidosis metabólica no láctica persistente, cristaluria de oxalato de calcio y bajas concentraciones de calcio ionizado. El diagnóstico se confirmó posteriormente por la detección de trazas de etilenglicol y grandes cantidades de su metabolito, ácido oxálico, en el suero del paciente. Estos autores ilustran la forma de agujas de los cristales de monohidrato de calcio y lo establecen como clave para establecer el diagnóstico de envenenamiento por etilenglicol. Cuando se investiga la acidosis metabólica no explicada en el departamento de Urgencias, la orina debe someterse a análisis microscópico en búsqueda de cristales de monohidrato o de dihidrato

de oxalato de calcio.<sup>23,26</sup> No obstante, pueden ocurrir como falsos positivos y falsos negativos. La cristaluria de oxalato de calcio se observa en pacientes con algunos trastornos intestinales y en pacientes con un trastorno poco frecuente, hiperoxaluria primaria. Los individuos sanos pueden padecer hiperoxaluria con o sin formación de cristales después de la ingestión de alimentos ricos en oxalato o después de la administración de grandes cantidades de ácido ascórbico. En contraste, la ausencia de cristaluria de oxalato no excluye la intoxicación por etilenglicol, como se ha reportado en algunos casos. El urianálisis falla para demostrar cristales de oxalato de calcio, pero el examen histopatológico muestra depósito marcado de oxalato de calcio en los riñones, en los túbulos renales y el intersticio. La ausencia de cristales puede deberse al tiempo en que se obtiene la muestra; los pacientes que acuden de manera temprana después de la ingesta y los que reciben terapia para prevenir la ruptura del glicol pueden no manifestar cristaluria nunca. Asimismo, los cristales pueden ser pasados por alto o no reportados en el examen de orina o pueden identificarse erróneamente como otros cristales diferentes del oxalato de calcio. Los cristales de oxalato de calcio en la orina son pleomórficos, abigarrados y birrefringentes cuando son vistos a través de la luz polarizada. En los casos de intoxicación por etilenglicol, el oxalato de calcio puede excretarse sólo como cristales dihidratados, que son de forma curva (piramidales, octaédricos). Los cristales de monohidrato de calcio se aprecian en forma de agujas o de diferentes morfologías como cristales individuales aislados o agrupados en agregados. Los cristales de ácido hipúrico se han reportado en pacientes intoxicados con etilenglicol, tal vez representan malinterpretación, ya que las formas hexagonales elongadas y las que tienen forma de agujas corresponden a cristales de monohidrato de calcio y se confunden fácilmente con cristales de ácido hipúrico. Este



ácido es un constituyente normal de muchos mamíferos herbívoros; el compuesto se halló inicialmente en la orina de los caballos, de ahí el nombre. El ácido hipúrico también puede estar presente en la orina humana, en ese caso, es derivado del aminoácido glicina en presencia de ácido benzoico; éste a su vez es un producto metabólico del tolueno. En teoría, la cristaluria de ácido hipúrico puede formarse en el envenenamiento con etilenglicol en humanos, por una reacción de transaminación que involucra el ácido glioxílico para formar glicina, por la conjugación de glicina a ácido benzoico. La piridoxina se requiere en la primera reacción de la secuencia, pero, por ser un cofactor, no es consumida por la reacción. Por otro lado, la reacción de conjugación requiere una fuente continua de ácido benzoico o de su anión benzoato. En teoría, las altas concentraciones de ácido hipúrico pueden ocurrir acompañadas de cristaluria; sin embargo, la evidencia documental es insuficiente. Algunos autores encontraron cristales en un paciente intoxicado con etilenglicol, parecidos a los del hipurato, pero al usar cristalografía radiográfica, un método definitivo de identificación de cristales, el autor mostró que los cristales fueron de monohidrato de oxalato de calcio.<sup>1</sup> Si el resultado de pruebas de laboratorio más definitivas no está disponible, la detección de cristaluria de oxalato de calcio, particularmente las formas monohidratadas, proveen evidencia suficiente para el diagnóstico de la intoxicación por etilenglicol.<sup>23</sup> El examen de la orina con lámpara de Wood puede ser de utilidad, porque los anticongelantes contienen fluoresceína.<sup>4</sup> En 1990, Winter y colaboradores<sup>27</sup> reportaron sus hallazgos de una prueba diseñada para demostrar si la fluoresceína incluida en muchas formulaciones de anticongelantes automotrices podría detectarse en la orina humana al ser expuesta a la luz UV. Ciertos fármacos y vitaminas o sus metabolitos poseen fluoresceína intrínseca (carbamazepina, niacina, caroteno y benzodiazepinas), lo

que puede conducir a falsos positivos si estas sustancias han sido ingeridas y aparecen en la orina. Los falsos negativos pueden ocurrir si la muestra se obtiene unas pocas horas después de la ingestión o si el anticongelante tiene una formulación que no contiene fluoresceína. Esta prueba se usó subsecuentemente por lo menos como un sustituto para la identificación del anticongelante ingerido, en la orina, ropa, piel o en el contenido gástrico. Casavant y colegas<sup>28</sup> estudiaron a 16 niños sanos y 30 hospitalizados por otras razones diferentes a las de intoxicación y concluyeron que la fluoresceína no es indicador de ingestión de anticongelantes en niños y recomendaron que esta prueba fuera abandonada; a estas mismas conclusiones llegaron el equipo de Wallace<sup>29</sup> y el de Parsa.<sup>30</sup> Con base en la información disponible en la actualidad se sugiere que la determinación de fluoresceína en la orina no se considere prueba de escrutinio ante la sospecha de ingestión de anticongelantes.<sup>1</sup> Pomara y colaboradores reportaron un caso fatal de intoxicación por etilenglicol en el que usaron microscopía de exploración láser en biopsia de riñón y evidenciaron cristales de oxalato de calcio en forma de monohidrato y de dihidrato.<sup>10</sup>

### Concentraciones sanguíneas de lactato

Las concentraciones incrementadas de lactato se han descrito en la intoxicación por etilenglicol, empero, de manera inconsistente. Muchas de las reacciones de deshidrogenización implicadas en el metabolismo del etilenglicol requieren el cofactor enzimático NAD<sup>+</sup> produciendo la versión reducida NADH<sup>+</sup>. El exceso de NADH<sup>+</sup> es reoxidado a NAD por el sistema intramitocondrial electrónico de electrones. Esta regeneración puede ser impedida si el ATP adicional no es requerido por la célula o si las moléculas tóxicas interfieren con la operación del sistema de transporte o si las reacciones de la vía metabólica van contracorriente. En estas circunstancias la

transformación de piruvato a lactato puede servir como una forma de reponer NAD<sup>+</sup>. En reposo, las concentraciones de lactato en el cuerpo están normalmente en equilibrio constante con el intermediario glicolítico piruvato, producido por el metabolismo de la glucosa. La conversión de piruvato a lactato está catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa y requiere NADH<sup>+</sup>. Verelst y colegas expresaron que la acumulación de ácido láctico se debe a la depleción de la forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleótido y a la inhibición del metabolismo del piruvato por los metabolitos aldehídos, que pueden contribuir también al incremento de la brecha aniónica.<sup>31</sup>

Así, puede esperarse que la acumulación en exceso del NADH<sup>+</sup> del metabolismo de grandes cantidades de etilenglicol exceda la tasa NAD<sup>+</sup> a NADH<sup>+</sup>, tendiendo a llevar esta reacción en dirección al lactato e incrementando las concentraciones sanguíneas de lactato al repletar el NAD<sup>+</sup>. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas inconsistentes de lactato en reportes de casos de estas ingestiones, incluidos aquéllos en los que se generaron grandes cantidades de metabolitos tóxicos, van en contra de este mecanismo como una fuente apreciable de la generación de lactato. En los pacientes con crisis convulsivas y en el periodo postictal, la acidosis y la acidosis láctica son esperadas debido al desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno tisular. Además, los modelos experimentales de intoxicación por etilenglicol en ratas, perros y monos, así como algunos reportes de casos, no han mostrado incremento sustancial en el lactato. Debido a los efectos potenciales severos cardiopulmonares que pueden ocurrir en esta intoxicación, un mecanismo común de la hiperlactatemia asociada es el metabolismo anaerobio de la insuficiencia circulatoria, hipoperfusión o hipoxia. Otro posible factor que contribuye es la producción disminuida de ATP aerobio, causado por inhibición de la respira-

ción celular, que promueve la obtención de ATP anaerobio, vía glucólisis.<sup>1</sup>

En 1999, Morgan y colaboradores<sup>32</sup> realizaron un estudio prospectivo *in vivo* para determinar si el glicolato, que es similar al lactato, puede causar elevación artificial de las concentraciones medidas de L-lactato después de que algunas observaciones mostraron discrepancia en las mediciones plasmáticas de L-lactato en un paciente con intoxicación por etilenglicol y acidosis metabólica severa. Los autores hallaron que la acidosis en la intoxicación por etilenglicol se atribuyó primariamente a la formación de ácido glicólico. Además, los datos mostraron de manera concluyente que con los dos analizadores de gas usados es posible identificar incorrectamente el ácido glicólico como ácido láctico, más probablemente debido a la especificidad incompleta de la enzima L-lactato oxidasa en ambos modelos de analizadores de gases sanguíneos. El diagnóstico erróneo de la acidosis glicólica como acidosis láctica cuando se trata a un paciente con intoxicación por etilenglicol puede retrasar el diagnóstico. Shirey y colaboradores<sup>33</sup> llegaron a la misma conclusión, los autores concluyeron, además, que la medición de una brecha láctica usando dos diferentes tecnologías, una de las cuales es sensible al glicolato, puede ser suficiente en términos clínicos para hacer el diagnóstico de intoxicación severa por etilenglicol en el departamento de urgencias o en el marco de otros cuidados críticos. Porter y colegas advirtieron acerca del uso del método del lactato de Beckman Synchron en el que también lecturas falsas positivas de acidosis láctica se detectaron en casos de intoxicación por etilenglicol.<sup>15</sup> Woo y colaboradores<sup>34</sup> confirmaron que la interferencia con glicolato en la medición del lactato es variable, dependiendo del método y de la plataforma analítica usada por el laboratorio. Brindley y su grupo<sup>35</sup> realizaron un estudio en el que varias concentraciones de metabolitos del etilenglicol se adicionaron a una muestra de sangre venosa y probada con cinco



diferentes analizadores de lactato comunes. Las muestras evidenciaron concentraciones marcadamente elevadas de lactato cuando se adicionó glicolato y también cuando se agregó glicoxilato. Los autores concluyeron que los resultados falsos positivos se debieron a la reacción cruzada entre los metabolitos del etilenglicol y la L-lactato deshidrogenasa.<sup>31,36</sup>

### Medición por laboratorio de los metabolitos del etilenglicol

Debido a que la toxicidad del etilenglicol depende de su oxidación a ácidos orgánicos, varios otros métodos se han usado para medir estos productos. El ácido glicólico, el metabolito predominante, se ha medido por cromatografía de gases, por método colorimétrico y por isotacofóresis.<sup>23</sup> Cuando las pruebas están disponibles pueden tardar entre cuatro y seis horas, y son caras. Puede utilizarse la brecha osmolar con un estimado de la concentración de etilenglicol, multiplicando el exceso de la brecha osmolar por 6.2 ([brecha osmolar - 10] x 6.2).

### Otras alteraciones de laboratorio

La intoxicación por etilenglicol puede resultar en varias otras alteraciones de laboratorio, además de la acidosis metabólica, la brecha aniónica aumentada y la brecha osmolar. La hipocalcemia está descrita en muchos reportes de casos de intoxicación por etilenglicol, generalmente se asume que el depósito tisular de calcio insoluble es la causa. Sin embargo, no hay datos actuales que apoyen este concepto. La disregulación de la hormona paratiroidea también puede contribuir potencialmente a la hipocalcemia. La actividad aumentada de la amilasa en el plasma causada por pancreatitis o por inflamación de las glándulas salivales también se ha reportado. La azoemia sobreviene durante la tercera fase clásica de la intoxicación. Se ha descrito también trombocitopenia.<sup>1,6,15</sup>

### Tratamiento

La severidad de la intoxicación por etilenglicol varía en un amplio espectro según la dosis ingerida, el tiempo transcurrido entre la ingestión y la atención médica, el consumo concomitante de alcohol y otros factores. Si el paciente acude tardíamente después de la ingestión de grandes cantidades, el paciente puede estar en disfunción orgánica múltiple. El tratamiento de apoyo incluye las medidas que son válidas para pacientes severamente intoxicados o críticamente enfermos en general. La clave del tratamiento es la administración de antídotos farmacológicos específicos para retardar la aparición de metabolitos tóxicos y permitir la eliminación del compuesto original y de los productos tóxicos. Hay dos formas primarias disponibles de antídotos, el etanol y el fomepizol. Estos tratamientos farmacológicos actúan por mecanismos similares y pueden ser igualmente efectivos si se administran de manera apropiada. Deben considerarse formas de tratamiento mutuamente excluyentes.<sup>1</sup>

Las indicaciones para iniciar tratamiento con etanol o fomepizol son las siguientes: *a*) concentraciones séricas de etilenglicol mayores de 20 mg/dL; *b*) historia documentada de ingestión reciente de cantidades tóxicas de etilenglicol en conjunto con brecha osmolar mayor de 10 mOsm/kg, o *c*) sospecha clínica de etilenglicol, en conjunto, con al menos dos de los siguientes: 1) pH arterial menor de 7.3; 2) bicarbonato sérico o CO<sub>2</sub> menor de 20 mmol/L; 3) brecha sérica osmolar mayor de 10 mOsm/kg; 4) cristaluria de oxalato de calcio. En tanto, las indicaciones de hemodiálisis son: *a*) deterioro del estado clínico a pesar de terapia de apoyo; *b*) lesión renal aguda con creatinina sérica mayor de 3.0 mg o incremento en la creatinina sérica de 1 mg/dL; *c*) alteraciones del equilibrio ácido base que no responden al tratamiento estándar (acidosis metabólica).<sup>1,4,6,7,15</sup>

### Medidas de apoyo y descontaminación digestiva

La terapia inicial siempre debe iniciar con garantizar la vía aérea del paciente, el mantenimiento de la ventilación y circulación. La intubación orotraqueal puede ser necesaria en casos tardíos en los que el paciente está en coma o tiene actividad convulsiva, como ocurrió en nuestro paciente. Si la medición de glucosa no está disponible en el primer minuto de llegada, debe administrarse empíricamente un bolo IV de glucosa. La inducción del vómito está contraindicada, aun en el paciente consciente debido al riesgo de depresión sensorial. El lavado gástrico puede ser una consideración en la ingestión de grandes cantidades, siempre y cuando el paciente acuda una hora después de la ingestión y tenga colocado el tubo endotraqueal.<sup>1,2,5,7</sup> Hay datos limitados acerca del uso del carbón activado, pero es probable que sea útil cuando se sospecha la ingestión de polifarmacia.<sup>7</sup> Las convulsiones se tratan con fármacos parenterales anticonvulsivos. Deben tomarse muestras para la medición de las concentraciones de electrolitos séricos, incluidos calcio, brecha aniónica, osmolaridad medida, nitrógeno ureico, glucosa, análisis de gases arteriales y examen de orina. Las concentraciones de amilasa, lipasa y creatinina también deben evaluarse.

### Bicarbonato de sodio

La acidosis de la intoxicación por etilenglicol puede ser profunda y pueden requerirse grandes cantidades de bicarbonato. Existen muchos reportes en los que el pH varía de 6.3 a 6.9. Tales grados impresionantes de acidemia son razones para la administración de álcali, pero también hay razones teóricas para la corrección de la acidosis. Debido a que los metabolitos son principalmente ácidos carboxílicos y que muchos de los efectos adversos afectan al sistema nervioso central, cualquier medida encaminada a disminuir las moléculas tóxicas al sistema nervioso central es razonable.

En estudios animales se ha demostrado beneficio con la administración de bicarbonato. En un modelo de intoxicación por etilenglicol en ratas, Borden y colaboradores<sup>37</sup> reportaron una tasa de 71% de supervivencia en las tratadas con bicarbonato comparadas contra 14% de las que no lo recibieron. La cristalización cortical también disminuyó, con incidencia de 94% en las no tratadas contra 55% de las que recibieron bicarbonato. Así, las guías de la Academia Americana de Toxicología recomiendan la administración de bicarbonato en los pacientes intoxicados con etilenglicol si el pH arterial es menor de 7.30.

### Bloqueo de la oxidación del etilenglicol

La oxidación del etilenglicol por la alcohol deshidrogenasa es un paso crítico en su conversión a oxalato, que produce acidosis metabólica y posteriormente insuficiencia renal. Así, si la oxidación de etilenglicol a oxalato puede bloquearse, puede prevenirse la toxicidad fatal debido a la ingestión de este compuesto.<sup>6</sup>

### Etanol

Los estudios detallados de la oxidación enzimática del etilenglicol demostraron que el alcohol etílico, el sustrato natural, es un potente inhibidor de la oxidación del etilenglicol. Entonces, las bajas concentraciones de alcohol etílico previenen la oxidación de grandes cantidades de etilenglicol.

Por muchos años el etanol ha sido el antídoto universal contra la intoxicación por etilenglicol. Se ha administrado exitosamente por vía IV y oral. La afinidad y la eficacia catalítica de la alcohol deshidrogenasa son más altas para el etanol que para el etilenglicol, cerca de 65 veces más por el etanol. En presencia de etanol, esta enzima, en efecto, cataliza preferentemente la ruptura del etanol, inhibiendo funcionalmente



la actividad de la enzima, mucho más que por la oxidación del etilenglicol.

La eficacia del etanol como inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa se ha demostrado en modelos animales. Por ejemplo, ratas intoxicadas con 10 mL/kg de etilenglicol y tratadas con etanol a 0.4% g/kg cada 6 horas por 6 dosis tuvieron supervivencia de 73% comparadas contra 14% de las que no recibieron tratamiento. La supervivencia se incrementó a 89% si el tratamiento consistió de bicarbonato y etanol. La formación de cristales de oxalato de calcio disminuyó de 94% en el grupo control a 25% en los animales tratados con etanol, mientras que no hubo cristalización en los animales tratados con la combinación de etanol y bicarbonato.

Una concentración sérica de etanol de 100-150 mg/dL (21.7-32.6 mmol/dL) es generalmente adecuada para la inhibición competitiva del metabolismo del etilenglicol, incluso inhibiéndola completamente. El etanol puede mezclarse con agua y se difunde en todos los compartimientos líquidos del cuerpo, con un volumen de distribución de cerca de 0.68 L/kg en hombres y de 0.63 L/kg en mujeres. La dosis de carga convencional recomendada para conseguir rápidamente una concentración de etanol en el intervalo descrito es de 0.6 g de etanol por kg de peso corporal, equivalente a 0.76 L de etanol absoluto (al 100% de etanol anhidro) por kg de peso corporal. La carga puede conseguirse por administración IV de una solución de etanol a 10% en agua estéril. Esta dosis asume que la concentración de etanol del paciente es de 0 al iniciar el tratamiento. La concentración basal de etanol debe evaluarse porque algunos pacientes tienen etanol en la circulación al haber consumido etanol junto con el etilenglicol. No se requiere dosis de carga si las concentraciones basales de etanol están en el intervalo o por encima del mismo. En pacientes con concentraciones detectables pero bajas,

se administra una dosis de carga proporcionalmente menor.

La experiencia clínica y los datos obtenidos en voluntarios sanos sugieren que esta dosis de carga, que está basada en datos limitados de pacientes, comúnmente falla para conseguir el objetivo de la concentración sérica de etanol, especialmente cuando se administra por vía oral. Como resultado, algunas fuentes aconsejan rutinariamente una dosis de 0.7 g/kg en lugar de 0.6 g/kg. También se han recomendado dosis de carga de 0.8 g/kg.

Una vez que la dosis de etanol está en curso, es necesario mantener la concentración de etanol en el intervalo objetivo. La dosis requerida de etanol para mantener la concentración de etanol en el intervalo deseado es, en promedio, de aproximadamente 66 mg/kg/h en individuos no habituados al etanol (0.83 mL de etanol a 10%) y de 154 mg/kg/h en los usuarios crónicos (1.96 mL de etanol a 10%). La dosis debe titularse por mediciones de etanol sérico cada una a dos horas; una vez que se ha alcanzado la dosis para el mantenimiento, los ensayos pueden requerirse cada dos a tres horas. Los estudios deben hacerse cada una o dos horas si la concentración de etanol está fuera de los intervalos terapéuticos, si la dosis es interrumpida o si se requiere diálisis. Cuando se administra etanol a 5% las tasas de infusión deben ser de 1.66 y 3.92 mL/kg/h. Pueden requerirse dosis más altas que las citadas, particularmente en alcohólicos crónicos que están habituados a ingerir grandes cantidades de alcohol.

Cuando no se dispone de etanol farmacéutico, pueden administrarse diversos licores por vía oral, puede darse whisky comercial o algún etanol de grado farmacéutico apto. Esta ruta no está permitida en pacientes con sensorio alterado por el riesgo de broncoaspiración si sobreviene el vómito. Tampoco se recomienda en pacientes

que no están acostumbrados a ingerir este tipo de licor por la probabilidad de vómito, aun si la preparación está diluida. La dosis de carga se calcula de la siguiente manera: 200/grados [de la bebida administrada] mL/kg/h, mientras que la dosis de sostén se obtiene de la siguiente forma: 30/grados [de la bebida] mL/kg/h. Si se dispone de etanol a 43% la dosis de carga es de 1.8-2.1 mL/kg (promedio 1.5 mL/kg de peso corporal), en no bebedores la dosis de mantenimiento es de 0.2 mL/kg/h; cuando se prescribe hemodiálisis la dosis es de 0.5 mL/kg/h. En los bebedores crónicos es de 0.46 mL/kg/h y durante la hemodiálisis es de 0.77 mL/kg/h.<sup>38,39</sup> Este incremento se requiere para compensar el etanol removido durante la hemodiálisis, en algunos casos se requiere que la dosis sea duplicada o triplicada, pero el incremento es afectado por diversos factores y es difícil de predecir. La dosis típica de etanol durante la hemodiálisis es de 169 mg/kg/h en términos de etanol absoluto. Esta dosis es equivalente a 2.13 mL/kg/h si se administra una dosis de etanol parenteral a 10%. Para pacientes con consumo regular de etanol, una dosis representativa en hemodiálisis es de 257 mg/kg/h, equivalente a 3.26 mL/kg/h.<sup>1</sup>

La absorción enteral del etanol está escasamente definida y depende de múltiples factores. Gran parte de absorción ocurre en el estómago (20%) y en el duodeno (80%). Hay un metabolismo significativo de primer paso del etanol liberado vía enteral antes de que se distribuya a través del cuerpo, debido principalmente al paso directo, vía del sistema venoso portal al hígado, pero también debido a la presencia de alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica. Este nivel depende de la raza (alto en caucásicos), género (alto en hombres) y por el consumo concomitante de fármacos (reducido en aspirina y por antagonistas de los receptores H2). El metabolismo del etanol en la mucosa es más pronunciado con el vaciamiento gástrico retardado, que puede estar relacionado con la dieta (alimentos

grasos), fármacos procinéticos y enfermedades críticas. Tal efecto no es visto cuando el etanol es entregado directamente al duodeno o más allá, como lo reportaron Holyoak y colaboradores.<sup>7</sup> El metabolismo del primer paso del etanol tiene importantes ramificaciones para las concentraciones tisulares y séricas del etanol absorbido vía enteral, lo que resulta en concentraciones bajas que pueden ser vistas con la administración endovenosa. En el caso de la intoxicación por etilenglicol, la diferencia puede no ser importante, la finalidad de la administración de etanol es saturar la alcohol deshidrogenasa hepática, esto puede ocurrir vía la ruta enteral, debido a la entrega directa portal, aunque el significado de esta diferencia es probablemente pequeño.

Otros factores que influyen en la concentración sérica de etanol y, por tanto, en la saturación de la alcohol deshidrogenasa hepática, incluyen su distribución tisular, rutas alternas de metabolismo y el flujo sanguíneo hepático. El metabolismo hepático del etanol no siempre sigue una cinética de orden cero, ya que no es metabolizado sólo por la alcohol deshidrogenasa. En el consumo crónico de etanol, la inducción de las enzimas del citocromo P450 permite una vía metabólica alterna con una tasa alta de Michaelis, que resulta en un metabolismo más rápido del etanol y bajas concentraciones séricas. Además, la distribución del etanol a través del cuerpo se relaciona con la cantidad de agua corporal presente y, por tanto, es un factor de la edad, género y masa corporal magra. Esta distribución y su resultante equilibrio con el volumen sanguíneo circulante no es constante, siendo alterados por la perfusión tisular, con cambios rápidos en las concentraciones séricas. También el flujo sanguíneo en los vasos espláncicos puede estar alterado debido a los estados de ayuno, ejercicio y enfermedades críticas que resultan en perfusión hepática alterada y, por ende, en el metabolismo del etanol. Holyoak y colaboradores concluyeron que cuando el etanol endovenoso no está



disponible, puede sustituirse con etanol enteral con buenos resultados.<sup>7</sup>

La clave para mantener la dosis efectiva de etanol es obtener mediciones frecuentes y usar la información para titular la dosis. De manera típica, las concentraciones de etanol deben medirse cada hora de manera inicial y durante la hemodiálisis, y cada dos horas cuando el paciente esté fuera de diálisis, una vez que la concentración de etanol sea estable. La infusión de etanol es titulada para mantener la concentración entre 100 y 150 mg/dL. No son necesarias concentraciones más altas, pueden causar sedación innecesaria, ebriedad y pérdida de los reflejos protectores. Deben evitarse las concentraciones bajas porque pueden ser insuficientes para inhibir completamente la conversión enzimática. En nuestro caso, la administración de etanol se prescribió con dosis menores a lo recomendado, sin tener, además, mediciones de las concentraciones séricas del mismo para hacer ajustes antes ni durante la hemodiálisis.

Aunque las soluciones parenterales de etanol tienen regulaciones aprobadas para uso clínico por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, no están aprobadas para administrarse como tratamiento de la intoxicación por etilenglicol. A pesar de ello, el etanol tiene una larga historia de uso clínico para este propósito. Modelos animales, reportes de casos y series de casos atestiguan la efectividad del tratamiento con etanol administrado, ya sea vía endovenosa u oral, pero los ensayos clínicos controlados con humanos son insuficientes. Existen desventajas conocidas del tratamiento con etanol, tiene efectos sedantes, además de la dosis, cuyo cálculo puede ser complejo y no familiar para algunos clínicos, debido sobre todo a la infrecuente ocasión para su prescripción. La administración oral conlleva potenciales efectos secundarios adicionales, que incluyen dolor abdominal, náuseas, gastritis, sangrado gastrointestinal, vómitos y neumonitis por aspiración.

La administración de etanol debe continuarse hasta que las concentraciones de etilenglicol sean indetectables o alternativamente hasta que las concentraciones sean menores de 20 mg/dL y el pH del paciente sea normal.<sup>1,4,15</sup>

En un estudio efectuado en Ottawa, Canadá, con seguimiento de nueve años, Wedge y colaboradores concluyeron que la administración de etanol no sólo es difícil de titular, sino que está asociada con efectos adversos, los efectos en el sistema nervioso central son los más frecuentes; los autores sugieren que deben tomarse en cuenta los efectos adversos cuando se elija el etanol como antídoto.<sup>40</sup>

Lepik y colaboradores, en un estudio realizado en 10 hospitales de cuatro áreas geográficas de Columbia Británica, Canadá, incluyeron 145 casos de intoxicación con etilenglicol tratados con etanol, hubo 305 errores en la medicación en 113 de los 145 casos, los errores fueron la duración inapropiada del tratamiento, dosis excesiva y vigilancia inadecuada. Además, documentaron errores peligrosos en 28 de los 145 pacientes, los más frecuentes fueron el retraso en el inicio del tratamiento y la dosis excesiva del antídoto. Si bien durante el periodo de estudio, los casos de errores en la medicación con etanol descendieron de 80% en los años 1996-2003 a 45% en 2005, se atribuyó a mayor consulta toxicológica. Con base en los resultados, para minimizar los errores en la medicación, los autores recomiendan las siguientes pautas: 1) reducir el riesgo de malinterpretar los estudios de laboratorio, 2) incorporar guías de tratamiento, 3) evitar el retardo en acceder al antídoto, 4) prevenir la interpretación errónea de las indicaciones médicas, 5) evitar errores de cálculo, 6) indicar claramente la dosis del antídoto antes, durante y después de la hemodiálisis y 7) evitar los errores de transcripción entre hospitales.<sup>41</sup>

### Fomepizol

El fomepizol, 4 metil-pirazole, es un inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa, que previene la formación de metabolitos del etilenglicol. Es más efectivo cuando se administra de manera temprana, antes de que se formen cantidades significativas de los metabolitos tóxicos. El pronóstico depende del tiempo transcurrido desde la ingestión hasta el momento en que se inicia el tratamiento y de la cantidad de metabolitos tóxicos que se han acumulado, más que de la concentración plasmática del compuesto original, al tiempo en que se administra el fomepizol. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la intoxicación por etilenglicol en 1997.<sup>42</sup> No tiene efectos hepatotóxicos como su antecesor, el pirazol. La afinidad por la alcohol deshidrogenasa es 8,000 veces superior a la del etanol.<sup>43</sup>

La evidencia primaria de la eficacia del fomepizol en humanos deriva de dos series retrospectivas de casos, de otra serie de casos relacionada con la toxicidad del metanol en Noruega y dos estudios prospectivos, estos últimos son subestudios del *Methylpyrazole for Toxic Study Group*, META. Éste enroló 23 pacientes consecutivos, de los que 19 cumplieron los criterios para intoxicación por etilenglicol. Dieciocho pacientes sobrevivieron; diez tuvieron función renal normal al momento de la presentación, sin mostrar lesión renal subsecuente a pesar de concentraciones tan altas de etilenglicol como de 446 mg/dL y valores de pH tan bajos como 7.16. La dosis inicial fue de 15 mg/kg por vía IV en 30 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 12 horas, hasta alcanzar concentraciones de etilenglicol menores de 0.2 g/L. En caso de hemodiálisis, la dosis se incrementó en 1 a 1.5 mg/kg, ya que el fármaco es dializable. La concentración plasmática requerida para inhibir la alcohol deshidrogenasa es de 0.8 mg/mL. La vida media del etilenglicol sin hemodiálisis fue de 19.7 horas con aclaramiento plasmático entre

17 y 70 mL/min. El tratamiento de acuerdo con la Academia Americana de Toxicología se describe a continuación: dosis inicial si el paciente no está en hemodiálisis de 15 mg/kg en 30 minutos, seguido de 10 mg/kg en 30 minutos cada 12 horas por 4 dosis y posteriormente 15 mg/kg en 30 minutos cada 12 horas hasta que 1) las concentraciones de la toxina sean indetectables o 2) las concentraciones plasmáticas del tóxico sean menores de 20 mg/dL, el pH esté en intervalos normales y el paciente esté asintomático. Si el paciente es sometido a hemodiálisis y han pasado menos de 6 horas desde la última dosis, se pasa a la siguiente dosis; sin embargo, si han transcurrido más de 6 horas después de la última dosis se vuelve a administrar una dosis de carga de 15 mg/kg. Durante la hemodiálisis debe administrarse una dosis cada 4 horas en 30 minutos calculada a razón de 15 mg/kg. Al concluir la hemodiálisis y si ha transcurrido menos de una hora de la última dosis no se administra una nueva dosis, pero si han pasado una a tres horas desde la última dosis, se administra una dosis de 7.5 mg/kg al final del procedimiento. Si ya transcurrieron más de tres horas se administra una nueva dosis de carga de 15 mg/kg. La dosis posdiálisis se administra 12 horas después de la última dosis a razón de 15 mg/kg en 30 minutos cada 12 horas, hasta que las concentraciones séricas del etilenglicol sean menores de 20 mg/dL. A pesar de estas complejidades, el fomepizol es más fácil de administrar que el etanol, las concentraciones séricas no son requeridas porque el régimen de la dosis está predeterminado en lugar de empíricamente titulado. Estas ventajas, junto con el perfil de efectos secundarios del fomepizol, lo hacen preferible al etanol cuando está disponible.<sup>1,42,43</sup> En el estudio de Lepik y su grupo, se reportaron errores en la medicación en 45% de los pacientes que recibieron fomepizol, mientras que ocurrieron en 113 de los 145 que recibieron etanol. Si bien, tiene un perfil de seguridad adecuado, no está libre de efectos secundarios. En el estudio META, se documen-



taron dos casos de bradicardia, dos episodios de cefalea y dos convulsiones en pacientes distintos, así como empeoramiento de la función renal en nueve pacientes (que ya tenían elevada la creatinina). Recientemente el grupo de Lepik reportó a un paciente que recibió tratamiento con fomepizol y que padeció bradicardia e hipotensión, concluyeron que estos efectos pueden haber sido precipitados por la hemodiálisis, lo que sugiere que los pacientes deben vigilarse durante y al finalizar la infusión.<sup>43</sup>

El grupo de estudio META describió también la toxicinética del etilenglicol en pacientes intoxicados que recibieron fomepizol como antídoto, hallaron que la vida media fue de cerca de 19 horas en pacientes con función renal normal, mientras que se alargó significativamente en pacientes con concentraciones de creatinina mayores de 130 mmol/L (1.47 mg/dL). En el caso reportado por Hoffman y colaboradores, el paciente tuvo una concentración de creatinina de 137 mmol/L y la eliminación fue marcadamente prolongada, lo que confirma que la creatinina sérica elevada predice la eliminación lenta del etilenglicol.<sup>8</sup> Un estudio retrospectivo que se realizó en 40 pacientes, siguiendo un modelo toxicinético, encontró que la vida media fue de 14.2 horas; los autores concluyeron, además, que en la intoxicación con etilenglicol, los pacientes que no padecen insuficiencia renal o acidosis metabólica pueden beneficiarse con la administración de fomepizol como monoterapia.<sup>44</sup> Hay muchos reportes de casos de pacientes intoxicados con etilenglicol que fueron tratados exitosamente con fomepizol solo. La característica común de estos pacientes fue que mantuvieron función renal y pH normales, un ejemplo representativo fue el de un paciente de 61 años, con concentraciones séricas de 202 mg/dL, pH de 7.17 y creatinina de 0.9, tratado sin hemodiálisis; el paciente recibió tratamiento agresivo con líquidos, seis dosis de fomepizol y bicarbonato de sodio. Se demostró que aún

con concentraciones mayores de 50 mg/dL de etilenglicol, la administración de fomepizol más cuidados de soporte fueron efectivos y obviaron la necesidad de hemodiálisis.<sup>45</sup> El grupo de Buchanan reportó un caso con concentraciones séricas de etilenglicol de 700 mg/dL, función renal normal y acidosis metabólica leve que no se sometió a hemodiálisis; recibió tratamiento sólo con fomepizol, lo que corrobora que este antídoto puede administrarse solo, siempre y cuando la función renal esté intacta y no haya acidosis metabólica significativa.<sup>46</sup>

### Hemodiálisis

La terapia con inhibidores no detiene completamente la generación de productos tóxicos del etilenglicol, pero disminuye sustancialmente su producción. Cuando el paciente tiene función renal normal, el etilenglicol también se excreta en la orina. Durante esta eliminación fisiológica, la existencia de concentraciones terapéuticas de etanol o fomepizol previene la formación excesiva y la acumulación de intermediarios tóxicos. Empero, ninguno de los dos tratamientos apresura la eliminación. El etilenglicol y sus metabolitos tóxicos son moléculas pequeñas y son dializables sin problemas. Por estas razones, el tratamiento de los pacientes intoxicados con etilenglicol ha incluido convencionalmente la hemodiálisis para remover el compuesto original y los metabolitos. Constituye, además, una intervención terapéutica vital en pacientes con suficiente atraso entre el tiempo de la ingestión y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la alcohol deshidrogenasa, durante el cual ya hay concentraciones significativas de glicolato. Las indicaciones convencionales aconsejan hemodiálisis para todos los pacientes cuyas concentraciones séricas de etilenglicol sean superiores a 50 mg/dL; sin embargo, la evidencia más reciente y las recomendaciones de la Academia Americana de Toxicología sugieren que la diálisis no es necesaria por arriba de estas

concentraciones, si alguno de los antídotos se está administrando y el paciente está asintomático, tiene pH normal y no hay ninguna otra indicación de hemodiálisis.<sup>1,15</sup>

El grupo español del Hospital Universitario La Paz, en Madrid, España, reportó 14 casos de intoxicación por alcoholes, incluidos dos con etilenglicol que fueron sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo; concluyeron que el tratamiento debe iniciarse de manera temprana, con un dializador de alto flujo y gran superficie con lo que se obtienen mejores resultados, ya que elimina mayor cantidad de tóxico por hora.<sup>47</sup> Pueden usarse también las técnicas continuas particularmente cuando la hemodiálisis cause inestabilidad hemodinámica, aunque esta modalidad es menos eficaz que la hemodiálisis convencional.<sup>48</sup>

Se ha descrito incremento en las concentraciones plasmáticas de etilenglicol entre 12 y 36 horas después de haber terminado la hemodiálisis en algunos casos, atribuido a la redistribución de los compartimientos tisulares al compartimiento plasmático, este fenómeno no es predecible y el incremento en las concentraciones puede ser significativo, requiriendo la continuación del etanol o fomepizol después de la diálisis con vigilancia de la osmolaridad sérica, electrolitos, brecha aniónica y brecha osmolar, con reevaluación en intervalos de dos a cuatro horas por un periodo de 12 a 36 horas después de terminar el procedimiento,<sup>49</sup> continuando con el inhibidor de nueva cuenta hasta que las concentraciones sean indetectables o alternativamente menores de 20 mg/dL, pH arterial normal, brecha aniónica normal y el paciente esté asintomático.

### Terapia de apoyo

La piridoxina a dosis de 50 mg cada 6 horas puede inhibir el metabolismo del ácido glicólico a ácido oxálico al actuar como factor en

el metabolismo del ácido glicólico a productos no tóxicos. La tiamina a dosis de 100 mg cada 6 horas está indicada para estimular la conversión de glioxalato a alfa-hidroxi-beta-cetoadipato, un metabolito no tóxico. Sin embargo, se carece de evidencia para recomendar la administración de manera rutinaria, pero debe indicarse en pacientes con riesgo de déficit de piridoxina y, por tanto, en pacientes que se sabe o se sospecha padecen alcoholismo crónico o desnutrición. La administración de calcio no está recomendada en los pacientes hipocalcémicos intoxicados con etilenglicol, a menos que haya manifestaciones clínicas; la administración puede incrementar la formación de cristales de oxalato de calcio con el consecuente depósito en el cerebro, los riñones, el corazón y otros órganos vitales.<sup>1,5</sup>

## CONCLUSIONES

La intoxicación por etilenglicol es una urgencia médica, que de no ser tratada puede resultar fatal. Proponemos la administración de etanol por vía enteral para tratar esta intoxicación cuando no se disponga del tratamiento parenteral con alguno de los antídotos, con protección de la vía aérea y manteniendo al paciente en ventilación mecánica. La dosis debe ser la adecuada para evitar que el tratamiento sea ineficaz e idealmente valorarse con mediciones de las concentraciones séricas de etanol para guiar el tratamiento. Debe asociarse con hemodiálisis para la remoción de los metabolitos tóxicos cuando el paciente es llevado de manera tardía al servicio de urgencias y evidentemente en caso de insuficiencia renal aguda.

## REFERENCIAS

1. Kruse JA. Methanol and Ethylene Glycol Intoxication. *Crit Care Med* 2012;28:661-711.
2. Carrillo ER, Aguirre GDM, Villanueva QLA, Lelo de la RE, García BLF. Intoxicación por etilenglicol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2006;4:243-248.



3. Vale JA, Widdop B, Bluett NH. Ethylene glycol poisoning. *Postgrad Med J* 1976;52:958-602.
4. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC. Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Physician* 2002;66:807-812.
5. Patocká J, Hon Z. Ethylene glycol, hazardous substance in the household. *Acta Medica* 2010;53:19-23.
6. Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci* 2010;339:276-281.
7. Holyoak AL, Fraser TA, Gelperowicz P. Cooling in the tropics: ethylene glycol overdose. *Crit Care Resusc* 2011;13:28-32.
8. Hoffmann U, Abel P, Neurath H. Acute ethylene glycol after intentional ingestion. *T+K* 2008;75:130-133.
9. Wollersen H, Erdmann F, Risse M, Dettmeyer R. oxalate-crystals in different tissues following intoxication with ethylene glycol: Three case reports. *Legal Medicine* 2009;11:S488-S490.
10. Pomara C, Fiore C, D'Errico S, Riezzo I, Fineschi V. Calcium oxalate crystals in acute ethylene glycol poisoning: A confocal laser scanning microscope study in a fatal case. *Clin Toxicol* 2008;46:322-324.
11. Kim Y, Klutz AM, Jacobson KA. Systematic investigation of polyamidoamine dendrimers surface-modified with poly (ethylene glycol) for drug delivery applications: synthesis, characterization, and evaluation of cytotoxicity. *Bioconj Chem* 2008;19:1660-1672. doi: 10.1021/bc700483s
12. Garg U, Frazee C, Johnson L, Turner JW. A fatal case involving extremely high levels of ethylene glycol without elevation of its metabolites or crystalluria. *Am J Forensic Med Pathol* 2009;30:273-275.
13. Bobbitt WH, Williams RM, Freed CR. Severe ethylene-glycol intoxication with multisystem failure. *West J Med* 1986;144:225-228.
14. Poldelski V, Johnson A, Wright S, Rosa VD, Zager RA. Ethylene glycol-mediated tubular injury: identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis* 2001;38:339-348.
15. Porter WH. Ethylene glycol poisoning: Quintessential clinical toxicology, analytical conundrum. *Clinica Chimica Acta* 2012;413:365-377.
16. McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin Toxicol* 2009;47:859-869.
17. Cruzan C, Corley RA, Hard GC, Stebbins KE, et al. Sub-chronic toxicity of ethylene glycol in Wistar and F344 rats related to metabolism and clearance of metabolites. *Toxicol Sci* 2004;81:502-511.
18. Corley RA, Wilson DM, Hard GC, Stebbins KE, et al. Dosimetry considerations in the enhanced sensitivity of male Wistar rats to chronic ethylene glycol-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;228:165-178.
19. Factor SA, Lava NS. Ethylene glycol intoxication: a new stage in the clinical syndrome. *NY State J Med* 1987;87:179-180.
20. Rahman SS, Kadakia S, Balsam L, Rubinstein S. Autonomic dysfunction as a delayed sequelae of acute ethylene glycol ingestion. A case report and review of the literature. *J Med Toxicol* 2012;8:124-129.
21. Baldwin F, Sran H. Delayed ethylene glycol poisoning presenting with abdominal pain and multiple cranial and peripheral neuropathies: a case report. *J Med Case Reports* 2010;4:220-223.
22. Long H, Nelson LS, Hoffman RS. A rapid qualitative test for suspected ethylene glycol poisoning. *Acad Emerg Med* 2008;15:688-690.
23. Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, Tomaszewski JE, et al. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem* 1998;44:167-177.
24. Soghoian S, Sinert R, Wiener SW, Hoffman RS. Ethylene glycol toxicity presenting with non-anion gap metabolic acidosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;104:22-26.
25. Luqman A, Stanifer J, Siddiqui A, Naseer A, Wall BM. Calcium oxalate monohydrate crystals: A clue to ethylene glycol poisoning. *Am Med J Sci* 2011;341:338.
26. Huhn KM, Rosenberg FM. Critical clue to ethylene glycol poisoning. *Can Med Assoc J* 1995;152:193-195.
27. Winter ML, Ellis MD, Snodgrass WR. Urine fluorescence using a Wood's lamp to detect the antifreeze additive sodium fluorescein: a qualitative adjunctive test in suspected ethylene glycol ingestions. *Ann Emerg Med* 1990;19:663-667.
28. Casavant MJ, Shah MN, Battels. Does fluorescent urine indicate antifreeze ingestion by children? *Pediatrics* 2001;107:113-114.
29. Wallace KL, Suchard JR, Curry SC, Reagan C. Diagnostic use of physicians' detection of urine fluorescence in a simulated ingestion of sodium fluorescein-containing antifreeze. *Ann Emerg Med* 2001;38:49-54.
30. Parsa T, Cunningham SJ, Wall SP, Almo SC, Crain EF. The usefulness of urine fluorescence for suspected antifreeze ingestion in children. *Am J Emerg Med* 2005;23:787-792. Erratum in: *Am J Emerg Med*. 2006;24:396.
31. Verelst S, Vermeersch P, Desmet K. Ethylene glycol poisoning presenting with a false elevated lactate level. *Clin Toxicol* 2009;47:236-248.
32. Morgan TJ, Clark C, Clague A. Artfactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Crit Care Med* 1999;27:2177-2179.
33. Shirey T, Sivilotti M. Reaction of lactate electrodes to glycolate. *Crit Care Med* 1999;27:2305-2307.
34. Woo MY, Greenway DC, Nadler SP, Cardinal P. Artfactual elevation of lactate in ethylene glycol poisoning. *J Emerg Med* 2003;25:289-293.
35. Brindley PG, Butler MS, Cembrowski G, Brindley DN. Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ* 2007;176:1097.

36. Meng QH, Adeli K, Zello GA, Porter WH, Krahn J. Elevated lactate in ethylene glycol poisoning: true or false? *Clinica Chimica Acta* 2010;411:601-604.
37. Borden TA, Bidwell CD. Treatment of acute ethylene glycol poisoning in rats. *Invest Urol* 1968;6:205-210.
38. Chiang WK. Alcohóles. En: *Medicina de Urgencias*. Tintinalli, Krome, Ruiz. Volumen I. Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1997;690-697.
39. McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions. Focus on ethylene glycol and methanol. *AENJ* 2009;31:206-213
40. Wedge MK, Natarajan S, Johanson C, Patel R, Kanji S. The safety of ethanol infusions for the treatment of methanol or ethylene glycol intoxication: an observational study. *CJEM* 2012;14:283-289.
41. Lepik KJ, Sobolev BG, Levy AR, Pursell RA, et al. Medications errors associated with the use of ethanol and fomepizole as antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 2011;49:391-401.
42. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216-2223.
43. Marruecos SL. Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y por etilenglicol. *Med Intensiva* 2002;26:248-250.
44. Levine M, Curry SC, Ruha AM, Pizon AF, et al. Ethylene glycol elimination kinetics and outcomes in patients managed without hemodialysis. *Ann Emerg Med* 2012;59:527-531.
45. Buller GK, Moskowitz CB. When is appropriate to treat ethylene glycol intoxication with fomepizole alone without hemodialysis? *Semin Dialysis* 2011;24:441-442.
46. Buchanan JA, Alhelail M, Cetaruk EW, Schaeffer TH, et al. Massive ethylene glycol ingestion treated with fomepizole alone- a viable therapeutic option. *J Med Toxicol* 2010;6:131-134.
47. Peces R, Fernández R, Peces C, González E, et al. Eficacia de la hemodiálisis precoz con membranas de alto flujo en el tratamiento de las intoxicaciones graves por alcoholes. *Nefrología* 2008;28:413-418.
48. Curiel BE, Prieto PMA, Rivera RL. Intoxicación por etilenglicol con buena respuesta a técnicas continuas de reemplazo renal. *Medcrit* 2005;2:214-216.
49. Lepik KJ, Brubacher JR, Dewitt CR, Lam GSS, et al. Bradycardia and hypotension associated with fomepizole infusion during hemodialysis. *Clin Toxicol* 2008;46:570-573.



## Púrpura de Henoch-Schönlein

Ramírez-Terán AL<sup>1</sup>, Vega-Memije ME<sup>2</sup>, Toussaint-Caire S<sup>3</sup>, Soto V<sup>4</sup>

### Resumen

Comunicamos el caso de una paciente de 24 años de edad con púrpura de Henoch-Schönlein, quien acudió a nuestro servicio con manifestaciones cutáneas extensas. Cursaba con evolución tórpida y complicaciones gastrointestinales y renales. La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente a pacientes en edad pediátrica, caracterizada por la tetrada de púrpura palpable, dolor abdominal, artralgias o artritis y daño renal. Es una enfermedad sistémica, con depósito de IgA. Por lo general es de alivio espontáneo, pero en algunos casos tiene graves complicaciones, principalmente enfermedad renal crónica. El tratamiento con esteroides se recomienda sólo en casos graves. El reconocimiento temprano de la enfermedad, así como el tratamiento multidisciplinario evitarán complicaciones fatales.

**PALABRAS CLAVE:** Henoch-Schönlein, vasculitis, púrpura palpable.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):285-290.

## Henoch-Schönlein purpura.

Ramírez-Terán AL<sup>1</sup>, Vega-Memije ME<sup>2</sup>, Toussaint-Caire S<sup>3</sup>, Soto V<sup>4</sup>

### Abstract

This paper reports the case of a 24-year-old female patient with Henoch-Schönlein purpura, who presented to our department with cutaneous manifestations. She has torpid evolution, and gastrointestinal and renal complications. Henoch-Schönlein purpura is a small vessel vasculitis that affects mainly pediatric patients, characterized by the tetrad of palpable purpura, abdominal pain, arthralgia or arthritis and kidney injury. It is a systemic disease with IgA. It is usually self-limiting, but in some cases serious complications may appear, mainly chronic kidney disease. Steroid treatment is recommended only in severe cases. Early recognition of the disease and the multidisciplinary management prevent fatal complications.

**KEYWORDS:** Henoch-Schönlein; vasculitis; palpable purpura

<sup>1</sup> Residente.

<sup>2</sup> Dermatóloga, Subdirectora de Investigación Biomédica.

<sup>3</sup> Dermatopatóloga adscrita al servicio de Dermatopatología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Patóloga, servicio de Patología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

**Recibido:** 29 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dra. María Elisa Vega Memije  
elisavega50@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Ramírez-Terán AL, Vega-Memije ME, Toussaint-Caire S, Soto V. Púrpura de Henoch-Schönlein. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):285-290.

## ANTECEDENTES

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente a pacientes en edad pediátrica, caracterizada por la tetrada de púrpura palpable, dolor abdominal, artralgias o artritis y daño renal.<sup>1</sup> Fue reconocida en 1801 por Heberden y descrita por Schönlein en 1837, mientras que Henoch describió la afectación gastrointestinal y la renal en 1874 y 1899, respectivamente.<sup>2</sup> La vasculitis se define por la inflamación en los vasos sanguíneos que puede ser primaria o secundaria. De acuerdo con el Consenso de Chapel-Hill, la vasculitis que sobreviene en la púrpura de Henoch-Schönlein se considera de pequeños vasos.<sup>1-4</sup> Para el diagnóstico de la enfermedad existen criterios bien definidos que se describen en el Cuadro 1.<sup>3</sup> Afecta con más frecuencia a hombres menores de 17 años; mientras que en adultos suele ser esporádica.<sup>2-4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 24 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual, que acudió a nuestro servicio

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de púrpura de Henoch-Schönlein de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, la Organización de Ensayos Internacionales de Reumatología Pediátrica y la Liga Europea contra el Reumatismo<sup>3</sup>

Púrpura palpable no trombocitopénica o petequias + uno o más de los siguientes:

- Dolor abdominal difuso
- Vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA
- Artritis o artralgias
- Daño renal

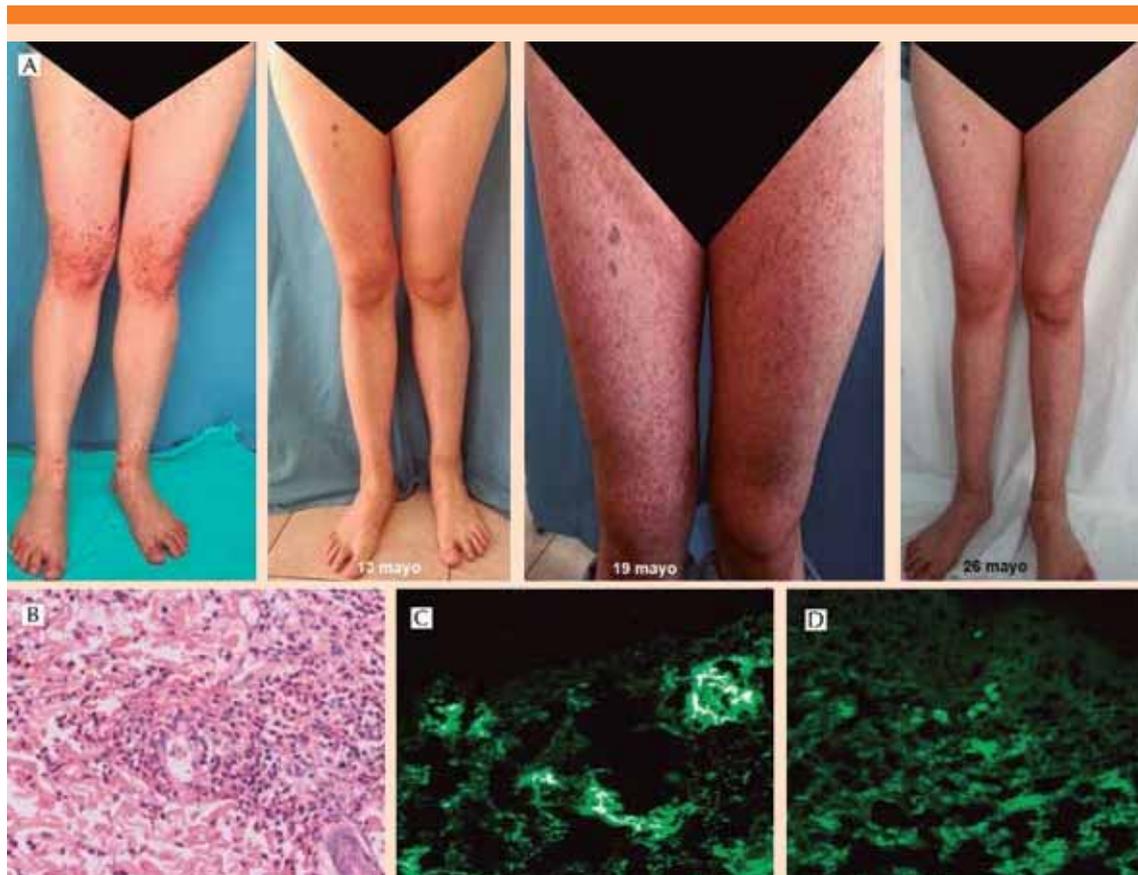
Proteinuria >0.3 g/24 horas o relación albuminuria:creatinina >30 mmol/mg en un estudio matutino o hematuria, con un conteo de más de 5 eritrocitos/campo de alto poder o  $\geq 2+$  en tira de labstix o estudio de sedimento urinario

Sensibilidad: 100%  
Especificidad: 87%

por padecer una dermatosis diseminada a las extremidades inferiores, con predominio en las rodillas, caracterizada por pápulas eritematosas (púrpura palpable), que confluían irregularmente; acompañadas de aumento de volumen del área afectada y artralgias, con limitación de la movilidad y posición antiálgica (Figura 1A). Al ingreso de la paciente, en los resultados de los estudios de laboratorio observamos leucocitosis, hematuria y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Con los hallazgos clínicos se realizó diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein. Se tomó biopsia de piel para estudio con microscopía de luz (Figura 1B) e inmunofluorescencia directa (Figura 1C y D); la paciente se hospitalizó para inicio de tratamiento sistémico con pulsos de metilprednisolona (tres dosis, calculada a 1 g/kg). Después de 72 horas de estancia intrahospitalaria la paciente egresó con alivio de la dermatosis y sin datos de afección sistémica, por lo que se continuó tratamiento ambulatorio con prednisona (1 mg/kg). Tres días después, la evolución fue tórpida con un total de cinco reingresos hospitalarios, todos caracterizados por cuadros de dolor abdominal difuso, melena y hematemesis (Figura 2). Continuó en vigilancia por los servicios de Dermatología, Reumatología, Nefrología y Medicina Interna, en tratamiento con esteroide en reducción y ahorrador del mismo (azatioprina), hasta el alivio de la dermatosis, pero con persistencia de proteinuria.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein en nuestra paciente se realizó de acuerdo con los criterios propuestos en el Cuadro 1. La causa es incierta y se han propuesto diversos agentes, entre lo que destacan infecciones bacterianas (con predominio de estreptococo beta hemolítico grupo A) y virales, medicamentos, antecedente de vacunación, neoplasias (cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, próstata, he-

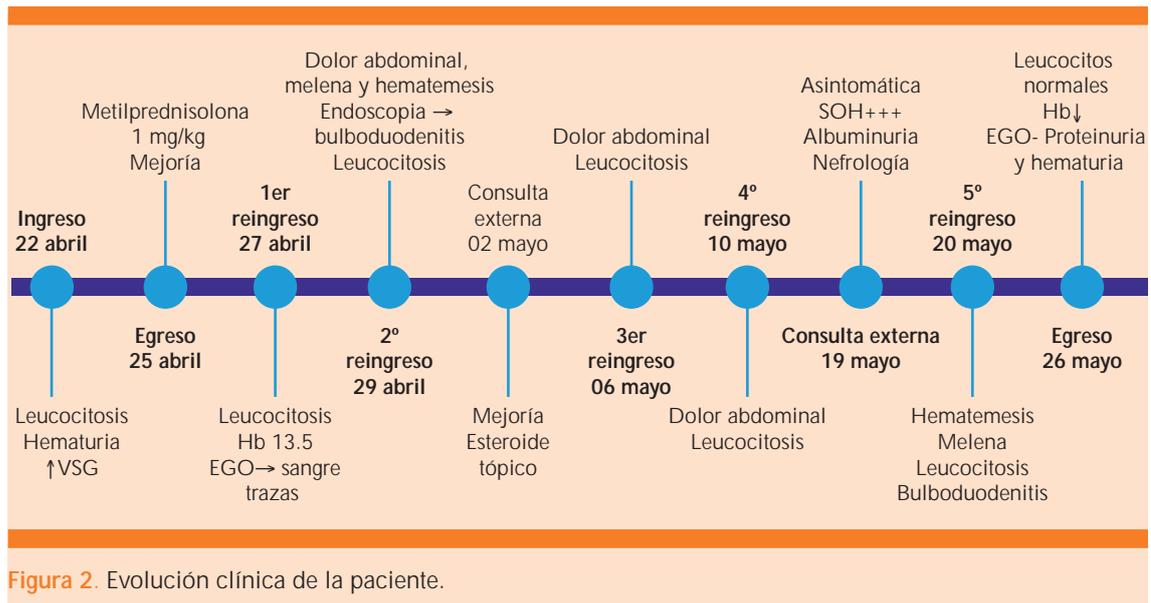


**Figura 1.** A. Púrpura palpable (evolución clínica). B. Vasculitis leucocitoclástica 60x. C. Inmunofluorescencia directa positiva para fibrinógeno en las paredes vasculares y la dermis superficial. D. Inmunofluorescencia directa IgA positiva de manera focal en las paredes vasculares superficiales.

matológico; estas enfermedades predominan en adultos), deficiencia de alfa-1 antitripsina y fiebre mediterránea familiar; todas ellas descartadas en el caso que comunicamos.<sup>2,4,5</sup> Nuestra paciente no estaba en el grupo etario característico de la enfermedad; sin embargo, se sabe que la edad de manifestación es un factor determinante en la evolución y severidad de la enfermedad, lo que pudimos corroborar.<sup>6</sup>

En términos fisiopatológicos representa una reacción antígeno-anticuerpo, mediada por inmunocomplejos (predominio de IgA), que

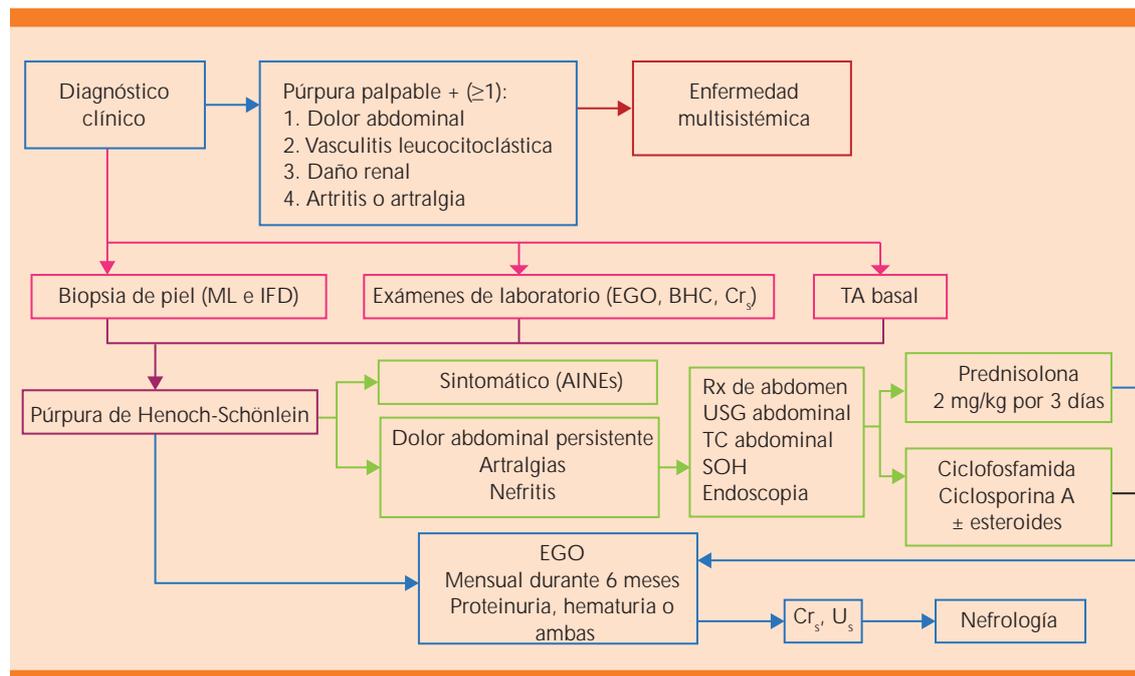
se depositan en vasos pequeños y estimulan el reclutamiento de neutrófilos, teniendo como fin la inflamación y vasculitis sin reacción granulomatosa. La importancia radica en que el depósito de estos inmunocomplejos no sólo es en la piel (donde predomina), sino que afecta a todos los órganos y sistemas (mayormente gastrointestinal, articular y renal).<sup>4</sup> Los datos clínicos se caracterizan por la tétada descrita; sin embargo, existen diferencias de acuerdo con la edad de manifestación. Zhang y colaboradores reportaron que de 115 adultos estudiados con diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein, 78% tuvo



afección gastrointestinal,<sup>7</sup> en comparación con 24% reportado por Novák y colaboradores.<sup>8</sup> En estudios comparativos (46 adultos y 116 niños) se encontró que el dolor abdominal, fiebre y artralgias son menos comunes en adultos, pero las complicaciones renales son más frecuentes.<sup>9</sup> La náusea, vómito, melena, hematoquecia e intususcepción son iguales en niños y adultos; mientras que en adultos suele predominar la diarrea.<sup>10</sup> Al comparar 65 niños contra 22 adultos, se concluyó que la edad de manifestación mayor a 20 años, ser de sexo masculino, la sangre oculta en heces y la púrpura palpable persistente (más de un mes) confieren mayor riesgo de nefritis.<sup>5</sup> Con base en estos estudios, nuestra paciente tenía diversas características clínicas y de laboratorio que le conferían un pronóstico reservado, destacaba la edad de aparición, la persistencia de la púrpura palpable, la afección gastrointestinal con melena y sangre oculta en heces; todo ello aunado a la persistencia de las alteraciones en la función renal.

En el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad, debe intervenir no sólo el pediatra, médico general, dermatólogo o gas-

troenterólogo (médicos con los que el paciente, por lo general, tiene el primer contacto), sino que debe realizarse un manejo multidisciplinario; por ello, proponemos el uso de un algoritmo para su diagnóstico y tratamiento adecuados (Figura 3), con el fin de evitar el daño renal irreversible que afecta a 5% de los casos a cinco años.<sup>4</sup> No existe el tratamiento ideal; la enfermedad es de alivio espontáneo en 94% de los niños y 89% de los adultos;<sup>4</sup> sin embargo, si los síntomas y signos persisten o se exacerban, deben descartarse complicaciones como intususcepción o perforación intestinal. La administración de esteroides sistémicos es tema de debate porque no han demostrado beneficios concluyentes.<sup>4,11,12</sup> La administración en pulsos de esteroides sólo debe considerarse en pacientes con proteinuria en rangos nefróticos y vasculitis mesentérica.<sup>4</sup> La combinación con inmunosupresores se reserva si no se observa mejoría significativa con la monoterapia, existe glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar o cerebral.<sup>12-14</sup> El tratamiento y seguimiento de un paciente con púrpura de Henoch-Schönlein debe realizarse de manera multidisciplinaria.<sup>12</sup>



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento integral.

ML: microscopia de luz; IFD: inmunofluorescencia directa; EGO: examen general de orina; BHC: biometría hemática completa; Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica; TA: tensión arterial; AINEs: antiinflamatorios no esteroides; Rx: radiografía; USG: ultrasonografía; TC: tomografía computada; SOH: sangre oculta en heces; U<sub>s</sub>: urea sérica.

## CONCLUSIÓN

La púrpura de Henoch-Schönlein es un padecimiento relativamente frecuente, que debe ser conocido por todo el personal de salud; debe tenerse en cuenta que no es enfermedad de una sola especialidad, y que debemos trabajar de manera multidisciplinaria para detectar y tratar en el momento oportuno las posibles complicaciones del paciente, con el fin de evitar que a largo plazo padezca enfermedad renal crónica.

## REFERENCIAS

- Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S216-S225.
- Tarvin SE, Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. *Current Paediatrics* 2006;16:259-263.
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an update review. *Autoimmun Rev* 2014;13:355-358.
- Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Herten HI. Henoch-Schönlein purpura-A case report and review of the literature. *Gastroenterology Research Practice* 2010, Article ID 597648.
- Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:s65-s70.
- Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: Comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:162-168.
- Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1038-1043.
- Novák J, Márki J, Csiki Z, Sebesi J, et al. Schönlein-Henoch purpura in adulthood (gastrointestinal manifestation and endoscopy). *Z Gastroenterol* 2001;39:775-782.
- Lahita RG. Influence of age on Henoch-Schönlein purpura. *J Lancet* 1997;350:116.
- Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Namppry MR, et al. Henoch Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S26-30.
- Smith G. Management of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Child Heal* 2011;22:327-331.

12. Ronkainen K, Joskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-247.
13. Oner A, Tmaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:6-10.
14. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* ID CD005128,2009.

#### 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.



## Múltiples tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo secundario grave

Del Río-Prado AF<sup>1</sup>, González-López JA<sup>1</sup>, Peña-Ruelas CI<sup>2</sup>

### Resumen

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica. Los tumores pardos son una variante de osteítis fibrosa quística raramente reportados en pacientes con insuficiencia renal terminal como consecuencia del incremento en la actividad osteoclástica.

**PALABRAS CLAVE:** hiperparatiroidismo secundario, tumor pardo, actividad osteoclástica.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):291-295.

## Brown tumors in a patient with severe secondary hyperparathyroidism.

Del Río-Prado AF<sup>1</sup>, González-López JA<sup>1</sup>, Peña-Ruelas CI<sup>2</sup>

### Abstract

Secondary hyperparathyroidism is a common complication of chronic renal failure. Brown tumors are a variant of cystic fibrous osteitis rarely reported in patients with end stage renal failure as a result of increased osteoclast activity.

**KEYWORDS:** secondary hyperparathyroidism; brown tumor; osteoclast activity

<sup>1</sup> Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

<sup>2</sup> Departamento de Patología.

Hospital General de Zona núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** julio 2016

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Dr. Antonio Felipe Del Río Prado  
tdelrio@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Del Río-Prado AF, González-López JA, Peña-Ruelas CI. Múltiples tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo secundario grave. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):291-295.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica desde 1995, secundaria a preeclampsia severa que ameritó tratamiento con hemodiálisis. En enero de 2004 se realizó trasplante renal de donador vivo relacionado (hermano), pero tuvo rechazo, infecciones urinarias de repetición y estenosis de anastomosis ureterovesical, por lo que continuó con terapia sustitutiva, con tres sesiones por semana. Su padecimiento inició con dolor torácico generalizado que inicialmente cedía a la administración de analgésicos y posteriormente se agregó dolor intenso en la cadera de predominio del lado izquierdo, irradiado hacia la pierna, que progresivamente la llevó a incapacidad para la deambulacion y uso de silla de ruedas en el transcurso de dos años, durante este tiempo fue tratada con múltiples analgésicos no esteroides, calcio oral, calcitriol y alendronato, sin respuesta clínica ni alivio del dolor. En su evaluación a la exploración física destacó peso de 50 kg, talla de 1.52 m (previa de 1.57 m), dolor intenso a la movilización de la pierna izquierda y en la pelvis e hipotrofia muscular. En los análisis de laboratorio se obtuvieron los siguientes resultados: leucocitos 4.84 mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10.3 g/dL, hematócrito 30.6%, plaquetas 175,000 mm<sup>3</sup>, glucosa 97 mg/dL, BUN 64 mg/dL, urea 136.96 mg/dL, creatinina 8.0 mg/dL, ácido úrico 5.9 mg/dL, sodio 136 mmol/L, potasio 5.2 mmol/L, calcio sérico 8.6 mg/dL, fósforo sérico 5.3 mg/dL, albúmina 3.8 g/dL, concentraciones de 25-hidroxivitamina D 16 ng/mL, fosfatasa alcalina 1,246 UI/L y paratohormona intacta (PTH intacta) 2,600 pg/mL (Cuadro 1). La radiografía de tórax evidenció prominencias óseas a nivel de los arcos costales y en la pelvis una lesión en el lado izquierdo, heterogénea e irregular, así como disminución importante del estado de mineralización ósea, por lo que se realizó estudio complementario con tomografía computada que reportó una lesión lítica, expansiva, con adelgazamiento de la cortical de 87x43 mm en

el isquión izquierdo, así como múltiples lesiones líticas en los arcos costales 6 y 8 del lado derecho y 5, 7 y 10 del lado izquierdo (Figuras 1 y 2).

La biopsia de la lesión en la pelvis reportó células gigantes osteoclasticas de distribución irregular con depósitos de hemosiderina compatible con tumor pardo (Figura 3). La paciente rechazó tratamiento quirúrgico (paratiroidectomía subtotal) por lo que se inició manejo médico con cinacalcet, 30 mg/día durante un mes, y posteriormente se incrementó la dosis a 60 mg/día, calcio 500 mg/12 horas, vitamina D 2,000 U/día y calcitriol 0.25 mg/día. A los cuatro meses de iniciado el tratamiento, la paciente tenía mejoría clínica respecto a la intensidad del dolor y descenso en las concentraciones de PTH intacta a 503 pg/mL y fosfatasa alcalina a 224 UI/L. En la actualidad la paciente continúa en hemodiálisis, con tratamiento médico y se encuentra nuevamente en protocolo de trasplante renal de donador cadavérico.

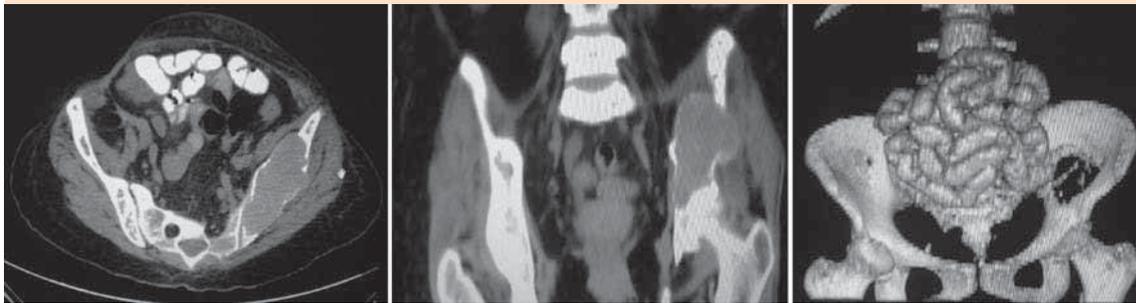
## DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo secundario es producido por cambios en el metabolismo óseo y mineral debido al deterioro progresivo de la función renal; la disminución en la producción renal de 1-25 hidroxivitamina D (forma activa), concentraciones elevadas del factor fibroblástico 23 y la hiperfosfatemia favorecen la hiperplasia de las glándulas paratiroides aumentando la síntesis y secreción de PTH intacta.<sup>1</sup>

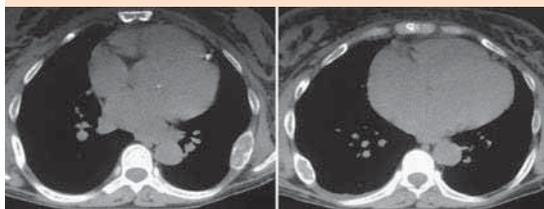
Los tumores pardos son lesiones óseas benignas con incidencia de 1.5 a 1.7% en pacientes con enfermedad renal crónica, debido al remodelado óseo acelerado, secundario a concentraciones persistentemente elevadas de PTH intacta, las localizaciones más frecuentes son las costillas, las clavículas, la pelvis y la mandíbula.<sup>2</sup> En términos histológicos, están formados por microhemorragias, macrófagos y células gigantes multinucleadas del tipo osteoclastico en un es-

**Cuadro 1.** Perfil bioquímico inicial y durante el seguimiento

Estudio	Diciembre de 2015	Marzo de 2016	Referencia
Calcio sérico	8.6 mg/dL	8.2 mg/dL	8.0-10 mg/dL
Fósforo sérico	5.3 mg/dL	4.5 mg/dL	2.5-4.6 mg/dL
Albumina sérica	3.8 g/dL	3.6 g/dL	3.5-5.0 g/dL
Fosfatasa alcalina	1,246 UI/L	224 UI/L	32-92 UI/L
PTH intacta	2,600 pg/mL	503 pg/mL	15-88 pg/mL
Vitamina D (25OH)	16 ng/mL	36 ng/mL	30-100 ng/mL



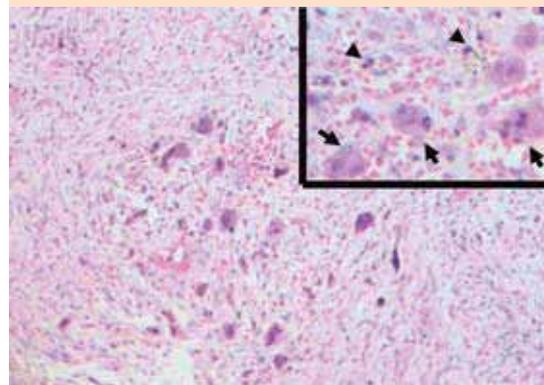
**Figura 1.** Lesión lítica de 87x43 mm, con adelgazamiento de la cortical en el isquion del lado izquierdo.



**Figura 2.** Lesiones líticas torácicas.

troma fibrovascular, predominan los depósitos de hemosiderina que le confieren el color pardo.<sup>3</sup>

El diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal terminal se realiza por sospecha clínica y al demostrar cambios bioquímicos, como hipocalcemia o normocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de las concentraciones de PTH intacta (>350 pg/



**Figura 3.** Tumor pardo con células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto (flecha), hemosiderina (cabeza de flecha) y hemorragia reciente.

mL).<sup>4</sup> Debido a que la enfermedad resulta de la hiperplasia de las glándulas paratiroides, la sensi-

bilidad y especificidad de los estudios de imagen preoperatorios, como el ultrasonido de cuello y el gammagrama paratiroideo, son bajas respecto a la localización de adenomas paratiroideos en hiperparatiroidismo primario.<sup>5</sup> La sensibilidad en la detección de hiperplasia paratiroidea del gammagrama es de 32 a 81%, con media de 43%.<sup>6</sup> Un estudio detectó 32 de 60 paratiroides hiperplásicas con gammagrama con sestamibi en un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica y la detección de lesiones hiperplásicas por ultrasonido y tomografía fue inferior a la detección con gammagrama, por lo que los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica que son aptos para someterse a cirugía ameritan la exploración de cuello y paratiroidectomía subtotal o total.<sup>7</sup>

El tratamiento depende de la severidad de las lesiones óseas, está dirigido a corregir el hiperparatiroidismo secundario, mediante la normalización de las concentraciones de calcio, fósforo, PTH intacta y marcadores de resorción ósea, con análogos de la vitamina D, suplementos de calcio, quelantes de fósforo y calcimiméticos.<sup>8</sup>

El cinacalcet es un agente calcimimético aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos desde 2003 en el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario y recientemente contra cáncer de paratiroides y en algunos casos de hiperparatiroidismo primario; actúa modificando la función de las células principales del receptor de sensor de calcio a nivel de las glándulas paratiroideas disminuyendo la secreción de PTH intacta para normalizar las concentraciones séricas de calcio y fósforo.<sup>9</sup> La dosis inicial es de 30 mg/día con incremento cada dos a cuatro semanas hasta una dosis máxima de 180 mg/día, sus efectos secundarios más comunes son en el aparato gastrointestinal, como náusea y vómito, pero el efecto más importante es la hipocalcemia, por lo que deben vigilarse las cifras de calcio sérico

y evitar su administración si se tienen concentraciones de calcio sérico menores a 8.0 mg/dL. Existe disponibilidad del fármaco en México, pero su costo es elevado. Un estudio con distribución al azar en un grupo de 371 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario descontrolado demostró que la administración de cinacalcet a dosis de 30 a 180 mg al día, disminuyó en 43% las concentraciones de PTH intacta y se obtuvo mejoría del producto calcio-fósforo en comparación con placebo a las 26 semanas de seguimiento.<sup>10</sup>

En casos muy severos o resistentes al tratamiento médico, es necesaria la paratiroidectomía subtotal (resección de 3½ glándulas) o paratiroidectomía total (resección de cuatro glándulas con o sin autotrasplante de remanente paratiroideo en el antebrazo); la disminución de 50% de las concentraciones de PTH intacta intraoperatoria respecto a las concentraciones basales sugiere éxito quirúrgico. Es importante la vigilancia posoperatoria de las concentraciones de calcio por riesgo de síndrome de hueso hambriento (estado de remineralización ósea acelerada), por lo que el tratamiento con calcio, calcitriol y análogos de la vitamina D ayuda a prevenir la hipocalcemia. El riesgo de recurrencias después de la cirugía es variable y las causas principales son hiperplasia del remanente paratiroideo, mala técnica quirúrgica o glándulas ectópicas. Entre las indicaciones absolutas de tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo secundario están la falla e intolerancia al tratamiento médico, elevación persistente de PTH intacta mayor a 800 pg/mL, enfermedad ósea severa, producto calcio-fósforo mayor a 70 y calcifilaxis.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

La aparición de tumores pardos es una complicación relativamente infrecuente y es el resultado de una manifestación ósea grave de hiperparatiroidismo descontrolado.<sup>12</sup> El tratamiento efectivo



médico o quirúrgico puede producir la regresión de los tumores y recuperación paulatina del estado de mineralización ósea.

## REFERENCIAS

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-921.
2. Dermay M, Rosenthal D, Deshpande V. A 46-year old woman with bone pain. *N Engl J Med* 2008;358:2266-2274.
3. Glushko T, Banjar S, Nahal A, Colmegna I. Brown tumor of the pelvis. *Clev Clin J* 2015;82:799-800.
4. Tomassello S. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008;21:19-25.
5. Kunstman J, Kirsch J, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:902-912.
6. Prats E, Razola P, Tardín L, Andrés A y col. Gammagrafía de paratiroides en hiperparatiroidismo. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:310-30.
7. Neumann D, Esselstyn C, Madera A, Wong O, Lieber M. Parathyroid detection in secondary hyperparathyroidism with Tc-sestamibi subtraction single photon emission computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3867-3871.
8. De Francisco A, Carrera F. A new paradigm for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dialysis Transplantation Plus* 2008;suppl 1:i24-i28.
9. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD006254.doi 10.11002/14651858.
10. Block G, Martin K, De Francisco A, Turner S, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:16-25.
11. Pitt S, Sippel R, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art. Surgical management. *Surg Clin North Am* 2009;89:1227-1239.
12. Peces R, Gil F, González F, Ablanado P. Múltiples tumores pardos en una paciente en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario grave. *Nefrología* 2002;XXII:79-82.

### 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.



## Guillermo Murillo-Godínez

**Machado AJE, Cárdenas MML, Rodríguez FML, Ramos RA**

**Farmacopendio®. Dosificaciones adultas y pediátricas**

Editorial Médica Celsus. Colombia 2016

En 2012 apareció en el mercado editorial médico mexicano el Compendio Farmacológico Mexicano (Rotábook, SL, España), de María Luisa Cárdenas Muñoz, Jorge Enrique Machado Alba, Alexander Ramos Rodríguez y María de Lourdes Rodríguez Fragoso, que vino a llenar una sentida carencia en el apartado de los manuales independientes de medicamentos en nuestro medio, ya que los existentes (Farmacopea® Tarascon, Vademécum Académico de Medicamentos, Manual de Prescripción Médica) no llenaban las cualidades de practicidad y portabilidad, ambas en la misma obra.

En 2015 salió a la venta la primera edición del Farmacopendio® de Machado AJE y colaboradores, impresa en Colombia, la cual, aunque útil en términos generales, contenía sólo los nombres comerciales de los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico de ese país.

Ahora, en 2016, se editó la segunda edición del Farmacopendio®, la cual, además de continuar los lineamientos del Compendio Farmacológico Mexicano, contiene los nombres comerciales de los medicamentos disponibles en los mercados colombiano y mexicano, lo que lo hace de utilidad para los facultativos de ambos países. Se trata de una obra que contiene toda la información que se requiere acerca de las especialidades farmacéuticas al prescribir: dosis e indicaciones para adultos y para pacientes pediátricos, indica-

ciones aún no aprobadas por la FDA, *black box warnings* de la FDA, contraindicaciones, precauciones, interacciones, reacciones adversas graves y no graves comunes, dosificación en casos de hepatopatía y de insuficiencia renal, monitoreo, clasificación en el embarazo, seguridad en la lactancia, código ATC, mecanismo de acción. Participaron en su elaboración 13 facultativos que laboran en tres diferentes países hispanoamericanos: Argentina, Colombia y México.

En Estados Unidos, un paciente hospitalizado sufre, en promedio, un error de medicación por cada día de estancia.<sup>1</sup> En pacientes pediátricos, 6% de las órdenes médicas de fármacos contienen errores. El 19% de los efectos adversos es prevenible con una herramienta adecuada de prescripción. En adultos, los efectos adversos medicamentosos potenciales ocurren con frecuencia aproximadamente tres veces mayor que en niños.<sup>2</sup> En un hospital los errores en la medicación ocurren con más frecuencia durante las etapas de prescripción y administración. Se ha encontrado que cada uno de los efectos adversos medicamentosos prevenibles tiene un costo de 8.75 dólares adicionales al costo de la estancia hospitalaria.<sup>3</sup>

La consulta de la obra ayuda a reducir el riesgo de cometer errores en la prescripción de medicamentos a los pacientes hospitalizados y ambulatorios, mediante información acerca de más de 800 fármacos. Además, la edición subsecuente de la obra está abierta a las contribuciones que pudiera tener el público médico lector. Incluso, para los médicos actualmente inmersos en las innovaciones tecnológicas, la obra cuenta con códigos QR que permiten obtener información adicional en la red.



Por lo anterior, se trata de una publicación útil, práctica y portable para cualquier profesional de la medicina.

## REFERENCIAS

1. Aspden P, et al. Preventing medication errors: Quality chasm series. Committee on identifying and preventing

medication errors. Institute of Medicine of the National Academy of Sciences. Washington, 2006.

2. Kaushal R, et al. Medications errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001;285:2114-2120.
3. Bates DW, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA 1997;277:307-311.

## Manuel Ramiro H.

**Pedro Ángel Palou**

*No me dejen morir así. Recuerdos póstumos de Pancho Villa*

Planeta. México 2014

Una novela histórica magnífica e ingeniosamente realizada. Narra en palabras del Centauro del Norte no sólo sus últimos momentos, sino prácticamente toda su vida. Como todas las obras de Palou, es un libro extraordinariamente documentado; al final de la obra hace una síntesis cronológica sumamente útil y un comentario bibliográfico muy enriquecedor, por cierto, se refiere sólo brevemente a *Las memorias de Pancho Villa* de Martín Luis Guzmán y me parece que es el libro al que más se parece, escrito póstumamente y narrado por el personaje biografiado. Es un libro que nos permite conocer mejor a Pancho Villa, un personaje de carne y hueso, con luces y sombras, cada quien decidirá si más claro o más oscuro, pero real y trascendente que forma parte de todos nosotros. *No me dejen morir así* permite acercarse a un personaje complejo que no por popular es bien conocido.

**Pedro Ángel Palou**

*Tierra roja. La novela de Lázaro Cárdenas*

Planeta. México 2016

Un gran esfuerzo de Palou por escribir sobre un personaje también muy popular, pero quizá no muy bien conocido. Consigue una reseña biográfica muy balanceada, destacando sus grandes virtudes, quizá una de las mayores fue su capacidad para aprender, con muy poca preparación, pero siendo un gran lector, a pesar de su vida a veces convulsa y siempre muy ocupada, consiguió una visión muy amplia de los problemas y de sus soluciones, destaca su vida parca a veces estoica y su tenacidad. Consigue en una cuantas páginas relatar todas las dificultades a las que se enfrentó para desarrollar su mandato, dificultades del interior y del exterior. Consiguió cambiar muchas cosas, otras es que los cambios no fueran todos perdurables. *Tierra roja* utiliza un recurso muy interesante, narra hechos policiacos contemporáneos, que no sabemos muy bien si son reales o producto de la ficción, pero que consiguen un relato

más ágil, siempre entrelazado con los hechos históricos; particularmente curioso es el relato de la novia de un periodista, secuestrada por el General Cedillo y rescatada cuando acaban con el militar golpista. Decíamos que de Cárdenas destacan muchas virtudes, pero una, quizá la más importante, es su voluntad de formar instituciones, una que quizá a algunos de nosotros no nos quedaba tan clara. En fin, otra gran obra de Palou que no se puede dejar de leer.

### **Pedro Ángel Palou**

#### ***Paraíso clausurado***

Tusquets. México 2016

Una gran novela de Palou. Esta edición de Tusquets es anunciada como la publicación de un clásico, creo que es un poco exagerado, como casi todas las estrategias de mercadotecnia, Julián Marías, recientemente en el festejo de una reedición de uno de sus libros después de 25 años de haber sido publicada la primera edición, mencionaba que los autores no pueden saber nunca si uno de sus libros es o va a ser un clásico porque hay que esperar 100 años cuando menos, si un libro se sigue editando y leyendo y puede empezar a considerarse. Por lo pronto han pasado ya 16 años entre la primera edición de *Paraíso clausurado*, realizada por Muchnik Ediciones en 2000 y la edición que comentamos y recomendamos. Es una novela ingeniosa, ima-

ginativa, muy bien escrita que hace que un libro muy complejo se lea con interés. Todos los libros tienen algo de autobiográfico y no sabemos qué tanto de Eladio, el alumno y protector de Juan Gavito, refleja vivencias del propio Palou. La acción se desarrolla principalmente en Puebla, el lugar donde nació, estudió y ha desarrollado gran parte de su obra Palou. Juan Gavito es un profesor que parece apócrifo. La historia se desarrolla a lo largo de muchos años en que Gavito, un eminente literato, vive, se desarrolla y sobre todo sufre y tiene como único páramo a Eladio, su alumno; Gavito es un literato que sufre por muchas causas, entre otras porque no logra escribir. La obra tiene muchas facetas, una de ellas es la maravillosa plática literaria entre Eladio y Gavito, durante las muchas conversaciones se intercambian conocimientos y referencias literarias verdaderamente encantadoras y enriquecedoras. Me parece que el centro de la trama transcurre por la depresión de Gavito, la vida del profesor transcurre entre la melancolía y la tristeza que le impiden realizar sus anhelos, escribir, querer a las personas; enseñar, aprender. Su única relación es Eladio, su alumno, más por mérito del alumno que del profesor, es posible que Eladio tenga más sentimientos de conmisericordia, de lástima que de amistad, el profesor es incapaz de amar, de ayudar, de convivir. Al final, Gavito fallece en condiciones terribles y Eladio intenta rescatar su obra, que como prueba de sus problemas había dejado muy escondida. Es un libro extraordinario que quizá llegue a ser un clásico, si se enteran me avisan.

**NUEVO**



# Garbican®

Pregabalina

## INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR<sup>1</sup>

### EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.<sup>3,5,6</sup>



**DOSIS**  
**2 A 3**   
**VECES**   
**AL DÍA<sup>8</sup>**



### BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.<sup>3</sup>

#### EFICACIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.<sup>3</sup>

#### POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.<sup>4</sup>

Baja incidencia de eventos adversos.<sup>5</sup>

#### SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO<sup>3</sup>

Buena tolerabilidad.<sup>6</sup>

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.<sup>7</sup>

## EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:  
1. Carretero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM 2005;26(11):123-125  
2. Corrao-Rivas G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Condes 2014;25(2):189-199  
3. Ahl N, Cloucis G, Baron R, et al. EPNs guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123  
4. Hong CB, Lu D, Funtack WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (PNeP) and postherpetic neuropathy (PHN) in China. Pain Ther 2015;5:81-91  
5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2002;12:169-180  
6. Horge de la Parra J, Horge A, Horge G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Toxicología 2017;5:167-173  
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18  
8. Información Para Prescribir Garbican®  
Reg. Núm. 06862015 SSA F. No. de Ingreso: 17330202C0751.

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

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: [www.revisionporpares.com](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 agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: [manuel.ramiroh@gmail.com](mailto:manuel.ramiroh@gmail.com).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos adjuntos.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (*abstract*) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Antecedentes.** Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse

como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 [www.nietoeditores.com.mx](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)





**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®**  
**Desketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Desketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de desketoprofeno. Excipiente c.p.p. 1 tableta. Desketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de desketoprofeno. Excipiente c.p.p. 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 desketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y síndrome agnulosolítico 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 interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINEs pueden disminuir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el desketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, vómito borbato, fatiga, palpaciones, 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, leucopenia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendadas: usado con otros AINEs, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINEs incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de 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 ICA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentofitina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucémico. Asociaciones que deben tenerse en cuenta:  $\beta$ -bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva. Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de desketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINEs puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium®. Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El desketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 o 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. 506R/2002 SSA IV. Hecho en Italia por: A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pao - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Givnarr S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Regio No. 11, Parque Industrial El Carrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcapán de Juárez, México.

**REFERENCIAS:** 1.- Pinteño M, Puigvertos F. Desketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabalán Álvarez M. Desketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpes J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Desketoprofeno 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. Desketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

# Neuroflax®

Cobamamida / Ticolchicósido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/Ticolchicósido. Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.p.p. La ampolla con diluyente contiene: Ticolchicósido 4 mg, Vehículo c.p.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático; traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosacro, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, cefalalgias, migrajas, algias posticticia, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al ticolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia. • Suntos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debido a la administración de ticolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El ticolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la consciencia 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 ticolchicósido no tiene efecto sobre el empujamiento 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 ticolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no debe usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el ticolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el período de lactación. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular. • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del ticolchicósido. • Diarrea, gastroalgia, náusea, vómito. • Reacciones cutáneas alérgicas. • Dermatitis alérgica. • Crisis epilépticas (mayor riesgo en Precauciones generales). • Posible dolor en el sitio de la inyección. • Gloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolismo más importante es enzimático, se ha encontrado que el ticolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad prenatal del ticolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del ticolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El ticolchicósido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneuploidea de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizada, nueva, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. **Tratamiento de ataque:** un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. **Tratamiento de sostén:** un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cánculos y alveolones 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 mg, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un período de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones: hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes, por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con ticolchicósido. 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. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte sus sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@coofepis.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanfer-Aventis de México S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Coyoacán, C.P. 52740, Coyoacán, México. Para Guatemala S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Regio No. 10, Parque Industrial Grillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naulcapán de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la Secretaría:** Reg. No. 123M/99 SSA IV

## Referencias:

1. Usman AR, Basavar SR, Yewell PR. Ticolchicósido vs. a mude relacant. A review. *Int J Pharm Sci*. 2011;1(3):368-371. 2. Iusan E, Usman R, Dier N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ticolchicósido in acute low back pain. *Joint Bone Spine*. Sep 2003;10(5):356-361. 3. Sanfer-Aventis. IPP. Neuroflax. In: COEPFIS, ed. México: Valdemarum PE (123M/99, SSA IV); 2013:4. Labot G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + ticolchicósido (Cervic-MO) in the treatment of acute low back pain. *Indian Med Assoc*. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Krenn A, Ozcan E, Kaasmann S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of ticolchicósido and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract*. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 14330020C7148



# Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

## ITALDERMOL® G

**Triticum vulgare y Gentamicina**  
**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**  
 Cada 100 g de crema contienen:  
 Extracto acuoso de *Triticum vulgare* ..... 15 g  
 Sulfato de Gentamicina equivalente a ..... 100 mg  
 de Gentamicina

Excipiente, cbp ..... 100 g  
**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucoósido, 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 dehiscientes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

**PRECAUCIONES GENERALES** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Tópica. Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES** Caja con tubo con 10g, 30g o 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@coofepis.gob.mx. **LABORATORIO** Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023AI0162. \*Marca Registrada.

**Referencia:** 1. Carducci M, et al. Bacteriologic study and clinic observations about the use of fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Ter* 1988;Vol LXVIII(11).  
 Aviso de Publicidad No. 17330020C0779



# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenidol



UROCLASIO® NF  
Citrato de potasio - Ácido cítrico

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN  
Solución

Fórmula: Cada 100 mL contiene:  
Citrato de potasio monohidratado..... 30.0 g  
Ácido cítrico anhídrido equivalente a..... 5.0 g  
de Ácido cítrico monohidratado  
Vehículo ctb..... 100.0 mL

Cada 5 mL proveen 14 mEq de potasio, equivalentes a 14 mEq de bicarbonato

Pólv  
Fórmula: Cada sobre contiene:  
Citrato de Potasio Monohidratado..... 1.500 g  
Ácido Cítrico Anhídrido equivalente a..... 0.250 g  
de Ácido Cítrico Monohidratado  
Excipiente ctb..... 2.500 g

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Nefrolitiasis cálcica hipocitrúrica; litiasis por ácido úrico con o sin nefrolitiasis cálcica; profiláctico para evitar la recurrencia en la formación de cálculos urinarios en pacientes ya tratados; alcalinizante urinario. **CONTRAINDICACIONES** Insuficiencia renal severa; pacientes con dietas restringidas en sodio; enfermedad de Addison sin tratamiento; lesión miocárdica severa; deshidratación aguda; hipercalemia; vaciamiento gástrico lento; estenosis esofágica; obstrucción o estrechez intestinal; uso de medicamentos anticolinérgicos; infección urinaria activa. **PRECAUCIONES GENERALES** Este medicamento siempre deberá administrarse bajo estricta supervisión médica. Debe instruirse a los pacientes para que disuelvan adecuadamente el Uroclasio® NF en agua, para minimizar la posibilidad de daño gastrointestinal, a su vez se recomienda la administración de cada dosis después de las comidas. Se recomienda precaución al utilizarlo en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema o cualquier condición que pueda alterarse por la ingesta de sodio o potasio. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** No se utilice durante el embarazo o lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** En pacientes sensibles puede ocasionar ardor epigástrico y prurito. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Puede ocurrir aumento del efecto o toxicidad al combinarse con medicamentos que contengan potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o glucosídeos cardíacos. Los medicamentos que retardan el tránsito gastrointestinal (p.ej. anticolinérgicos) pueden desencadenar irritación gastrointestinal por las sales de potasio. Uroclasio® NF puede ser asociado al tratamiento con agentes uricosúricos (alopurinol). **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No existen datos reportados a la fecha. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Oral.** Uroclasio® NF solución: Cada 5 mL de solución deben disolverse en un vaso de agua (200 mL). Administrar 5 a 10 mL de Uroclasio® NF tres veces al día junto con los alimentos. No debe rebasarse la dosis de 36 mL al día. Uroclasio® NF Polvo: disolver uno a dos sobres en un vaso de agua (200 mL) tres veces al día junto con los alimentos. No deberá rebasarse la dosis de 6 sobres al día. Pueden requerirse dosis mayores para lograr el efecto deseado que es elevar el pH urinario por arriba de 7. Se recomienda realizar determinaciones de pH urinario cada 2 a 3 meses hasta estabilizarse y posteriormente cada 4 a 6 meses. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** La intoxicación por potasio ocasiona astenia, debilidad, confusión mental, prurito en las extremidades y alteraciones electrocardiográficas: desaparición de la onda P, ensanchamiento y aplastamiento del complejo QRS, cambios del segmento S-T, ondas T altas y picudas. En caso de ocurrir hipercalemia, las medidas terapéuticas incluyen: (1) Eliminación de todos los alimentos o medicamentos que contengan potasio. (2) Administración intravenosa de 300-500 mL/tr de solución glucosada (10 a 25%) más 10 unidades de insulina por cada 20 g de dextrosa. (3) Uso de resinas de intercambio, hemodiálisis o diálisis peritoneal. (4) Corrección de la acidosis, si existe, con bicarbonato de sodio IV. **PRESENTACIÓN Uroclasio® NF solución:** caja con frasco con 150 mL y jeringa dosificadora de 5 mL. Uroclasio® NF Polvo: caja con 30 sobres de 2.5 g c/u. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte los sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO Hecho en México por:** Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO Uroclasio® NF solución:** Reg. No. 14494 SSA IV Uroclasio® NF Polvo: Reg. No. 096M2015 SSA IV © Marca Registrada IPP No. 153300202C3467

Aviso No. 153300202C4915 SSA.

**VONTROL®** Difenidol Inyectable. **INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .40 mg de difenidol base. Vehículo ctb... 2 mL. **INDICACIONES TERAPEÚTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL® está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL® está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL® puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náuseas 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, sobrestimulación, 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 GÉNERO:** 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL® no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIÁTRICA** 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)

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 mL (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pina, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalupe, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

**VONTROL®** Difenidol Tabletas. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .25 mg. de difenidol. Excipiente ctb... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEÚTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL® está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL® está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL® puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náuseas 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, sobrestimulación, 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 GÉNERO:** 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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIÁTRICA** 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. **SOBREDOSIFICACIÓN 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:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

#### REFERENCIAS:

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

Núm de entrada 133300202C0772

sanfer®

Italmex  
P H A R M A