



## EDITORIALES

- 1 **Un Colegio para todos**  
*Jorge Alberto Rodríguez-García*
- 4 **El paciente y el libro**  
*Alberto Lifshitz*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados**  
*Adriana Angélica Martínez-Rodríguez, Laura Olivia Estrada-Hernández, Patricia Tomé-Sandoval, Juana Salazar-Salinas*
- 19 **Factores asociados con lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca agudizada**  
*Cynthia Margarita Meza-Ayala, Edgar Dehesa-López*
- 29 **Correlación entre hiperfiltración glomerular y proteinuria en pacientes fumadores de mediana edad sin otras comorbilidades**  
*José Roberto Piña-Gorráez, Víctor Hugo García-López, Cesar Iván Elizalde-Barrera, Berenice Arias-Sánchez*
- 38 **Lactato sérico como factor predictivo de mortalidad en pacientes con sangrado del tubo digestivo alto**  
*J Isaac Madrigal-Garibay, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Alberto Melchor-López, Germán Vargas-Ayala, Gabriela Angélica Martínez-Nava*
- 46 **Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia**  
*Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Rodríguez, Lizeth Plazas-Rey, Karen Corredor-Guzmán, Lina Patricia Pradilla-Suárez, Stephany Mayerly Cristancho-Vásquez, Jenny Paola Cocha-Díaz*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 57 **El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica**  
*Luis Alcocer Díaz-Barreiro, Gustavo Solache-Ortiz, Jorge Aldrete-Velasco*
- 72 **Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos**  
*Daniel Rebolledo-García, Perfecto Oscar González-Vargas, Isaías Salgado-Calderón*
- 82 **Deficiencia de vitamina D en el paciente quemado**  
*Raúl Carrillo-Esper, Olga Liliána García-Oropeza, Ivonne Rocha-Gutiérrez, Liliána Romero-Espinosa, Dulce María Carrillo-Córdova*
- 89 **Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas**  
*JL Carrillo-Alduenda, Francisco Javier Flores-Murrieta, AN Rodríguez-Alcocer*

## ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 106 **Libros de medicina para internistas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 113 **Opera medicinalia. El primer libro de medicina del continente americano escrito por el Dr. Francisco Bravo e impreso en 1570 en la capital novohispana**  
*Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova*

## CASOS CLÍNICOS

- 127 **Diseción coronaria espontánea en el puerperio quirúrgico mediato**  
*A Alarcón-Sotelo, MJ Ortega-Chavarría, E Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 136 **Actinomicetoma torácico con afección pulmonar. Tratamiento con carbapenémico y aminoglucósido**  
*Dalia Ibarra-Morales, Andrea del Carmen Quiroz-García, Gabriela Gutiérrez, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz*
- 142 **Mionecrosis fulminante metastásica por *Aeromonas caviae***  
*Dante Jesús Rivera-Zetina, María del Rocío Estrada-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*
- 152 **Aspergilosis pulmonar crónica cavitada**  
*Leticia Flores-Ponce, Patricia Arteaga-Sarmiento*
- 157 **Infarto talámico bilateral secundario a oclusión de la arteria de Percherón**  
*Javier Andrés Galnares-Olalde, Yashid León-Mayorga, José Halabe-Cherem, Jonathan Rubalcava-Ortega, Marco Antonio Alegría-Loyola*

## IN MEMORIAM

- 162 **Horacio Jinich**  
*Alberto Lifshitz*

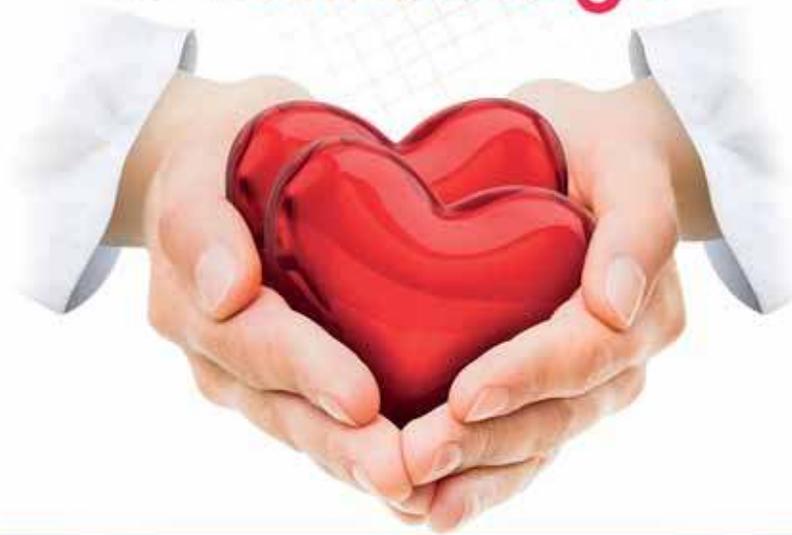
## EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 164 **Morir antes de morir**  
*J Enrique Cruz A*
- 164 **Los fracasos de la medicina y otros ensayos**  
*Marcelo Páramo-Díaz*
- 169 **Conversación en Princeton con Rubén Gallo**  
*Manuel Ramiro H*

# Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

Para **corazones**  
con **alto riesgo**



Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos de difícil control con alto RCV <sup>1-4</sup>

-  **Logra los objetivos** en todos los estadios de hipertensión <sup>2</sup>
-  **Reduce la presión arterial** con mayor potencia que losartán + HCTZ y olmesartán + HCTZ <sup>5-7</sup>
-  **Mejor relación costo beneficio** <sup>8</sup>

Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

**Referencias:** 1. Setiawati A, Pohari T. Safety and Effectiveness of Candesartan and Candesartan/HCT Fixed Dose Combination in Patients with Hypertension. *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2013; 45(3): 193-201. 2. Bramlage P, Buhck H, Zemmrich C. Candesartan Cilexetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. *Springer International Publishing Switzerland* 2014: 1-9. 3. Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. *Expert Opin. Pharmacother* 2012; 13(18):2699-2709. 4. Melian E. B., Jarvis B. Candesartan Cilexetil plus Hydrochlorothiazide Combination. A Review of its Use in Hypertension. *Drugs* 2002; 62 (5): 787-816. 5. Ohman K.P., Milon H., Valnes K. Efficacy and Tolerability of a Combination Tablet of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide in Insufficiently Controlled Primary Hypertension-Comparison with a Combination of Losartan and Hydrochlorothiazide. *Blood Pressure* 2000; 9: 214-220. 6. Koenig W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study1. *Clin Drug Invest* 2000; 19 (4): 239-246. 7. Scott L. J., McCormack P. L. Olmesartan Medoxomil. A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239-1272. 8. Precio Máximo al Público Junio 2016.



# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2018-2019

#### Presidente

Jorge Alberto Rodríguez García

#### Vicepresidente

Roberto López Espinosa

#### Primer Secretario (Secretaría General)

Eva María Perusquía Frías

#### Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rosalía García Peña

#### Tesorero

Carlos Reyes Zavala

#### Primer Vocal (Comunicación Social)

Julio César Dávila Valero

#### Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Javier Pedraza Chávez

#### Primer Secretario Suplente

Virginia Hipólita Sánchez Hernández

#### Protesorero

Ángel González Romero

#### Segundo Secretario Suplente

Edith Flores Hernández

#### Primer Vocal Suplente

Alfredo Torres Vilorio

#### Segundo Vocal Suplente

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

#### Consejo Editorial

David Kerszenovich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

# 1

Volumen 34  
enero-febrero, 2018

#### 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

Victor Hugo 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

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.

NUEVO



# neocholal-s<sup>®</sup>

*Silybum marianum*

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

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



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



Cápsulas de gelatina blanda

1912 **85** 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
Italmex  
PHARMA



## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIALES

- 1 **Un Colegio para todos**  
*Jorge Alberto Rodríguez-García*
- 4 **El paciente y el libro**  
*Alberto Lifshitz*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados**  
*Adriana Angélica Martínez-Rodríguez, Laura Olivia Estrada-Hernández, Patricia Tomé-Sandoval, Juana Salazar-Salinas*
- 19 **Factores asociados con lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca agudizada**  
*Cynthia Margarita Meza-Ayala, Edgar Dehesa-López*
- 29 **Correlación entre hiperfiltración glomerular y proteinuria en pacientes fumadores de mediana edad sin otras comorbilidades**  
*José Roberto Piña-Gorráez, Víctor Hugo García-López, Cesar Iván Elizalde-Barrera, Berenice Arias-Sánchez*
- 38 **Lactato sérico como factor predictivo de mortalidad en pacientes con sangrado del tubo digestivo alto**  
*J Isaac Madrigal-Garibay, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Alberto Melchor-López, Germán Vargas-Ayala, Gabriela Angélica Martínez-Nava*
- 46 **Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia**  
*Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Rodríguez, Lizeth Plazas-Rey, Karen Corredor-Guzmán, Lina Patricia Pradilla-Suárez, Stephany Mayerly Cristancho-Vásquez, Jenny Paola Cocha-Díaz*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 57 **El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica**  
*Luis Alcocer Díaz-Barreiro, Gustavo Solache-Ortiz, Jorge Aldrete-Velasco*
- 72 **Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos**  
*Daniel Rebolledo-García, Perfecto Oscar González-Vargas, Isaías Salgado-Calderón*
- 82 **Deficiencia de vitamina D en el paciente quemado**  
*Raúl Carrillo-Esper, Olga Liliana García-Oropeza, Ivonne Rocha-Gutiérrez, Liliana Romero-Espinosa, Dulce María Carrillo-Córdova*

### EDITORIALS

- 1 **An Association for everyone**  
*Jorge Alberto Rodríguez-García*
- 4 **The patient and the book**  
*Alberto Lifshitz*

### ORIGINAL ARTICLES

- 9 **Diarrhea due to *Clostridium difficile* in hospitalized patients**  
*Adriana Angélica Martínez-Rodríguez, Laura Olivia Estrada-Hernández, Patricia Tomé-Sandoval, Juana Salazar-Salinas*
- 19 **Risk factors associated with acute kidney injury in hospitalized patients with acute heart failure**  
*Cynthia Margarita Meza-Ayala, Edgar Dehesa-López*
- 29 **Correlation between glomerular hyperfiltration and proteinuria in medium age smoking patients with no other comorbidities**  
*José Roberto Piña-Gorráez, Víctor Hugo García-López, Cesar Iván Elizalde-Barrera, Berenice Arias-Sánchez*
- 38 **Serum lactate as predictive factor of mortality in upper digestive tract bleeding**  
*J Isaac Madrigal-Garibay, Carlos Alberto Lozada-Pérez, Alberto Melchor-López, Germán Vargas-Ayala, Gabriela Angélica Martínez-Nava*
- 46 **Clinical and sociodemographic characteristics of patients with diabetes mellitus type 1 in a University Hospital of Colombia**  
*Jorge Mario Palmezano-Díaz, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Reynaldo Rodríguez, Lizeth Plazas-Rey, Karen Corredor-Guzmán, Lina Patricia Pradilla-Suárez, Stephany Mayerly Cristancho-Vásquez, Jenny Paola Cocha-Díaz*

### REVIEW ARTICLES

- 57 **The scientific legacy and the current role of atorvastatin in the management of risk of atherosclerotic cardiovascular disease**  
*Luis Alcocer Díaz-Barreiro, Gustavo Solache-Ortiz, Jorge Aldrete-Velasco*
- 72 **Guillain-Barre syndrome: older and news concepts**  
*Daniel Rebolledo-García, Perfecto Oscar González-Vargas, Isaías Salgado-Calderón*
- 82 **Deficiency of vitamin D in the burn patient**  
*Raúl Carrillo-Esper, Olga Liliana García-Oropeza, Ivonne Rocha-Gutiérrez, Liliana Romero-Espinosa, Dulce María Carrillo-Córdova*



- 89 **Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas**  
*JL Carrillo-Alduenda, Francisco Javier Flores-Murrieta, AN Rodríguez-Alcocer*

### ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 106 **Libros de medicina para internistas**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 113 **Opera medicinalia. El primer libro de medicina del continente americano escrito por el Dr. Francisco Bravo e impreso en 1570 en la capital novohispana**  
*Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova*

### CASOS CLÍNICOS

- 127 **Diseccción coronaria espontánea en el puerperio quirúrgico mediato**  
*A Alarcón-Sotelo, MJ Ortega-Chavarría, E Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 136 **Actinomicetoma torácico con afección pulmonar. Tratamiento con carbapenémico y aminoglicósido**  
*Dalia Ibarra-Morales, Andrea del Carmen Quiroz-García, Gabriela Gutiérrez, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz*
- 142 **Mionecrosis fulminante metastásica por *Aeromonas caviae***  
*Dante Jesús Rivera-Zetina, María del Rocío Estrada-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*
- 152 **Aspergilosis pulmonar crónica cavitada**  
*Leticia Flores-Ponce, Patricia Arteaga-Sarmiento*
- 157 **Infarto talámico bilateral secundario a oclusión de la arteria de Percherón**  
*Javier Andrés Galnares-Olalde, Yashhid León-Mayorga, José Halabe-Cherem, Jonathan Rubalcava-Ortega, Marco Antonio Alegría-Loyola*

### IN MEMORIAM

- 162 **Horacio Jinich**  
*Alberto Lifshitz*

### EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 164 **Morir antes de morir**  
*J Enrique Cruz A*
- 164 **Los fracasos de la medicina y otros ensayos**  
*Marcelo Páramo-Díaz*
- 169 **Conversación en Princeton con Rubén Gallo**  
*Manuel Ramiro H*

- 89 **Update on the prescription of fluoroquinolones**  
*JL Carrillo-Alduenda, Francisco Javier Flores-Murrieta, AN Rodríguez-Alcocer*

### OPINION ARTICLES

- 106 **Books of medicine for internists**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 113 **Opera medicinalia. The first book of medicine at American continent written by Dr. Francisco Bravo and printed in 1570 at Novohispana capital**  
*Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova*

### CLINICAL CASES

- 127 **Spontaneous coronary dissection in the mediate surgical puerperium**  
*A Alarcón-Sotelo, MJ Ortega-Chavarría, E Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber*
- 136 **Thoracic actinomycetoma with lung compromise. Treatment with carbapenem and aminoglycoside**  
*Dalia Ibarra-Morales, Andrea del Carmen Quiroz-García, Gabriela Gutiérrez, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz*
- 142 **Methastatic fulminant myonecrosis due to *Aeromonas caviae***  
*Dante Jesús Rivera-Zetina, María del Rocío Estrada-Hernández, Laura Olivia Estrada-Hernández*
- 152 **Chronic cavitary pulmonary aspergillosis**  
*Leticia Flores-Ponce, Patricia Arteaga-Sarmiento*
- 157 **Bilateral thalamic infarct secondary to Percheron's artery occlusion**  
*Javier Andrés Galnares-Olalde, Yashhid León-Mayorga, José Halabe-Cherem, Jonathan Rubalcava-Ortega, Marco Antonio Alegría-Loyola*

### IN MEMORIAM

- 162 **Horacio Jinich**  
*Alberto Lifshitz*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 164 **Morir antes de morir**  
*J Enrique Cruz A*
- 164 **Los fracasos de la medicina y otros ensayos**  
*Marcelo Páramo-Díaz*
- 169 **Conversación en Princeton con Rubén Gallo**  
*Manuel Ramiro H*

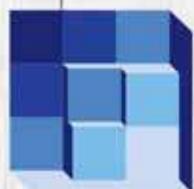
# Su eficacia sigue intacta...

- ▶ Considerado el tratamiento de primera línea <sup>(1)</sup>
- ▶ Mantiene a su paciente libre de crisis <sup>(2)</sup>
- ▶ Control antiepiléptico rápido y duradero <sup>(3)</sup>

El estándar  
de oro en  
epilepsia



1932 **85** 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
**Italmex**  
P H A R M A



*fenidantoin-S*®  
fenitoína sódica



## Un Colegio para todos

Med Int Méx. 2018 January;34(1):1-3.

### An Association for everyone.

Jorge Alberto Rodríguez-García

*“Me gustaría que hubiera otro término para designar el amplio campo de la práctica médica que queda todavía después de desglosar la cirugía, la obstetricia y la ginecología. No siendo en sí misma una especialidad (aunque comprende por lo menos media docena), no puede llamarse especialistas a los que la cultivan, sino que ostentan sin reproche ni vergüenza el viejo y honrado nombre de facultativo, en contraposición a los médicos generales, los cirujanos, los tocólogos y los ginecólogos.”*  
SIR WILLIAM OSLER, 1897

Ante todo, la Mesa directiva 2018 los invita a participar en todas las actividades que se realizarán durante el año:

- a. Las sesiones mensuales continuarán realizándose en su sede tradicional los últimos miércoles de cada mes a las 20:00 horas.
- b. Cursos regionales de Medicina Interna:
  - i. Querétaro: del 14 al 17 de marzo
  - ii. Tampico: 26 al 28 de abril
  - iii. Villahermosa: del 17 al 19 de mayo
- c. Curso Internacional de Medicina Interna, a celebrarse en Boca del Río, Veracruz, del 13 al 16 de junio.

Presidente del CMIM 2017-2018.

#### Correspondencia

Dr. Jorge Alberto Rodríguez García  
jrgarcia99r@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Rodríguez-García JA. Un Colegio para todos. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):1-3.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1939>

- d. Nuestro Congreso Nacional del 21 al 24 de noviembre.
- e. Tenemos un programa académico que abarca las necesidades que requiere el médico internista para su actividad profesional y son lugares que los esperan con los brazos abiertos.

La educación médica continua es muy importante para la formación de recursos para la salud y para nuestro Colegio. Además, los internistas luchamos por “el orgullo de ser internistas”, el baluarte de la revisión integral del paciente.

Como Colegio tenemos muchas fortalezas: históricamente hemos registrado más de 8 mil internistas en nuestros más de 40 años de existencia, primero como Asociación de Medicina Interna de México (AMIM) y más tarde como Colegio de Medicina Interna de México (CMIM); nuestra especialidad sigue siendo de las más respetadas y solicitadas y aún muchos de quienes terminan la especialidad harán una subespecialidad, su paso por la especialidad les deja huella indeleble.

Sin duda, nuestras actividades son sumamente atractivas, no sólo para los internistas, sino también para colegas de medicina general y otras subespecialidades (gastroenterología, cardiología, endocrinología, etc.) con 1400 asistentes al curso internacional y 3500 asistentes al Congreso Nacional.

Sabemos que hay mucho trabajo por hacer:

- a. Consolidar una base de datos que facilite una mejor y más directa comunicación con nuestros colegiados.
- b. Optimizar y profesionalizar la administración del Colegio, lo que permitirá tener políticas y planes a mediano y largo plazos.

- c. Identificar las diferentes necesidades de la amplia base de datos de colegiados que tenemos para elaborar planes de trabajo acordes con las diferentes instituciones y regiones de nuestro país, lo que permitirá mayor integración a las tecnologías actuales, mayor comunicación con nuestros colegiados, conocer sus necesidades y tratar de solventarlas.
- d. Se debe seguir trabajando en el fortalecimiento de las alianzas con nuestras filiales y el apoyo que se da a las mismas, lo que reducirá su vulnerabilidad económica, dejando que perciban la anualidad para su financiamiento.
- e. Otro apoyo a las filiales es la trasmisión mensual de las sesiones con puntaje.
- f. Esta gestión 2018 que me honro en presidir estará muy ocupada en lograr ese acercamiento, entender lo que quieren y necesitan todos y cada uno de los colegiados, en responder de forma positiva a sus expectativas y preguntas, escuchando todas y cada una de sus sugerencias y haciendo un esfuerzo ímprobo para darles el apoyo y la factibilidad de implementarlas.
- g. Queremos que todos y cada uno de ustedes se sientan orgullosos de pertenecer al Colegio de Medicina Interna de México (CMIM), y con el derecho a ser escuchados, queremos escuchar todas las voces, aún las disonantes, aún las críticas; nuestro objetivo será escuchar al colegiado.

Sabemos que el esfuerzo es grande y titánico, pero la recompensa del trabajo bien realizado también lo es, por ello, tengan por seguro que nuestro desempeño estará siempre al servicio del colegiado, porque sabemos que ustedes acuden a las actividades del colegio por el puntaje que se obtiene, por los temas que les parecen atractivos y deseamos que lo hagan también porque el Colegio es de ustedes y queremos que se sien-



tan parte de él, que se sientan orgullosos de ser internistas y de pertenecer a un colegio como el nuestro porque: el Colegio de Medicina Interna de México es “un colegio para todos”.

*“Todo viaje, por largo que sea,  
empieza por un solo paso”*

LAO TSE  
KALIMÁN

#### 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.

# RovartalNF<sup>®</sup>

## Rosuvastatina



# EL NIVEL IDEAL

- **Estatina** de alta intensidad con **mayor potencia y eficacia Vs atorvastatina**<sup>1-8</sup>
- **RovartalNF** es **superior en el incremento** de HDL con **menos dosis Vs atorvastatina**<sup>9,10</sup>
- **Mayor reducción** de LDL con el **cambio** de atorvastatina a **RovartalNF**<sup>11</sup>
- **RovartalNF** le **ofrece a su paciente** una **mejor relación costo beneficio**<sup>12</sup>



Referencias: 1. Jones P N, Davidson M H, Stein A E, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR) Trial. The American Journal of Cardiology 2003; 95: 152-160 2. Colwell F, et al. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Arteriosclerosis-Associated Clinical Trial. Cardiovascular and Diabetes Research 2015; 7: 555-565 3. Reinart A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin: Assessing Efficacy and Safety in a High-Risk Population. Journal of Lipids 2014; 1-5 4. Bansal L, Jeyaraj A, Bener A, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Patients. Pakistan Journal of Physiology 2013; 1-7 5. Chubbuck Z. Rosuvastatin: the most potent statin yet. Heartline from Medscape. 2003; 1-2 6. Yehou C, Chengong J, Mulin L, et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Clin J Cardiol 2014; 4(11): 910-913 7. Gopal R, Manu K, Sudo Y, et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes Mellitus. Diabetes Journal 2014; 78: 2012-2015 8. Scott L J, Carter M P. Efficacy of Rosuvastatin: una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4 (2): 117-140 9. Adams S, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Pearl). The Evidence Collaboration. Published 2014; 11: 1-29 10. Oishi M, Aoyagi N, Akizawa H, et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized LDL, and inflammatory markers in 37 essential hypertensive patients. Atherosclerosis 2011; 225: 439-443 11. Fox KM, Gandy S, Gandy S, et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The American Journal of Geriatric Cardiology 2007; 13(10): 5270-5275 12. Precio Milanes de Pagar.com





## El paciente y el libro

Med Int Méx. 2018 January;34(1):4-7.

### The patient and the book.

Alberto Lifshitz

William Osler, el prototipo de médico clínico, decía más o menos lo siguiente: “aprender medicina sin libros es como salir al mar sin mapas, pero intentar aprenderla sin pacientes es como ni siquiera salir al mar”. Esto significa que, para Osler, el paciente y el libro son igualmente importantes para el aprendizaje de la medicina.

Pero la relación paciente-libro va más allá de esta circunstancia. Hay libros escritos por pacientes, los hay que describen pacientes y, para algunos, hay libros verdaderamente terapéuticos. La enfermedad tiene indudablemente influencia en la creación literaria; la voz del paciente se puede expresar mediante la llamada medicina narrativa o narrativa médica, y la relación del paciente con el libro médico también ha sufrido modificaciones en la época contemporánea, de manera que todas estas materias ameritan una sucinta reflexión.

#### De qué hablo cuando hablo de paciente

Paciente es padeciente, quien tiene paciencia y quien entra en contacto con un sistema de salud. Es la persona más importante en el proceso de la atención médica y hoy se reconoce que no es más un simple procesador de órdenes del médico, sino un verdadero participante activo. Es el paciente el que decide si necesita o no consultar al médico, si debe hacer una cita o solicitar una asesoría telefónica o electrónica, si consultar a un generalista o a un especialista o, bien, a algún representante de las medicinas alternativas, si acude o no a un servicio de urgencias, si sigue las indicaciones del médico, vigila la evolución y los efectos adversos, participa en la educación de estudiantes de ciencias de la salud y en protocolos de investigación, expresa su opinión

Secretario. Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

#### Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz  
alifshitzg@yahoo.com

#### Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. El paciente y el libro. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):4-7.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1920>



según la información que posea, pero también según sus creencias, prejuicios o temores; en fin, el paciente es el verdadero protagonista del acto médico.

### Medicina narrativa o narrativa médica

La soberbia y los resabios de una educación médica tradicional y autoritaria nos han impedido escuchar lo que el paciente tiene que decir, más allá de los capítulos rígidos de la historia clínica convencional. Pero la corriente de la medicina narrativa ha dado voz a los pacientes (y a sus familiares y amigos) para poder expresar libremente lo que sienten y lo que esperan. Algunos de estos relatos han sido publicados en libros que los profesionales de la salud debíamos leer con interés porque revelan más que la historias clínicas. Sólo por mencionar algunos están los libros de Susan Sontag acerca de "La enfermedad y sus metáforas" y "El SIDA y sus metáforas".<sup>1</sup> Susan Sontag murió de cáncer en 2004, pero su producción literaria se encuentra más allá de los relatos y ensayos de enfermedades y tiene un reconocimiento académico muy sólidamente sustentado.

Oliver Sacks, neurólogo experto, se percató que los relatos de sus enfermos tenían un interés que iba más allá del ámbito médico y empezó a escribirlos y a publicar un cierto número de libros que han tenido aceptación entre lectores no médicos. Entre ellos se encuentran "El hombre que confundió a su mujer con un sombrero",<sup>2</sup> "Despertares"<sup>3</sup> y "Un antropólogo en Marte".<sup>4</sup> Él mismo se expresa como paciente en "Con una

sola pierna"<sup>5</sup> y "En movimiento. Una vida"<sup>6</sup> y da voz a muchos pacientes. La enfermedad y los pacientes han sido protagonistas de obras literarias reconocidas, como "La montaña mágica"<sup>7</sup> (Thomas Mann), "La muerte de Ivan Ilich"<sup>8</sup> (Tolstoi) o "El hombre elefante"<sup>9</sup> (Christine Sparks), cada uno de ellos como una descripción nosológica magistral de la tuberculosis, el paciente terminal y la neurofibromatosis, respectivamente.

### Libros acerca de pacientes

También hay muchos textos que incluyen en su título la palabra 'paciente'. Entre los más conocidos se encuentran: "El paciente inglés"<sup>10</sup> (Michel Ondaatje), "El último paciente del Dr. Wilson"<sup>11</sup> (Reyes Calderón), "El paciente"<sup>12</sup> (Juan Gómez Jurado) "El paciente que curó a su terapeuta"<sup>13</sup> (Stanley Siegel y Ed Lowe) y "El paciente"<sup>14</sup> (Michael Palmer).

### Libros de pacientes (no escritores)

Muchos enfermos terminales consiguen una catarsis y una reconciliación con la vida que están a punto de perder escribiendo sus experiencias. Hay muchos ejemplos, pero uno desgarrador es el que escribió el Dr. Paul Kalanithi titulado "When breath becomes air" (en español se

<sup>5</sup> Sacks O: Con una sola pierna. Anagrama. 1998

<sup>6</sup> Sacks O: En movimiento. Una vida. Anagrama. 2011.

<sup>7</sup> Mann T: La montaña mágica. La montaña mágica. Ed. Mirlo. 2017 (original de 1924).

<sup>8</sup> Tolstoi L: La muerte de Ivan Ilich. Susaeta. 2013 (original de 1886).

<sup>9</sup> Sparks C: El hombre elefante. Plaza & Janés. 1980.

<sup>10</sup> Ondaatje M: El paciente inglés. Editorial Destino 1992.

<sup>11</sup> Reyes-Calderón: El último paciente del Dr. Wilson. Planeta. 2010.

<sup>12</sup> Gómez-Jurado J: El paciente. Planeta 2014.

<sup>13</sup> Siegel S, Lowe E: El paciente que curó a su terapeuta. Urano. 1995.

<sup>14</sup> Palmer M: El paciente. Cículo de lectores. 2002.

<sup>1</sup> Sontag S: *La enfermedad y sus metáforas*. Taurus Pensamiento. [Nionergeticalatam.com.ar/docus/laenfermedady-susmetaforas.pdf](http://Nionergeticalatam.com.ar/docus/laenfermedady-susmetaforas.pdf)

<sup>2</sup> Sacks O: *The man who mistook his wife for a hat*. Touchstone 1988.

<sup>3</sup> Sacks O: *Despertares*. Anagrama. 1973.

<sup>4</sup> Sacks O: *Un antropólogo en marte*. Anagrama. 2015.

publicó como “El buen doctor”<sup>15</sup>). Kalanithi era un neurocirujano de Stanford, de origen indio, que padeció cáncer pulmonar terminal a los 35 años y describió todas sus vivencias alrededor de la enfermedad, con bastante sangre fría y objetividad; no pudo concluir el libro porque falleció, pero su esposa lo completó.

### El libro terapéutico

Cuando se visita a un enfermo, un libro es mejor regalo que chocolates o flores. Montesquieu decía que “no he conocido ningún mal que una hora de lectura no alivie” y Jane Smiley que “muchas personas se sienten mejor con la mera vista de un libro”. RS Downie, en su libro “Las artes curativas”,<sup>16</sup> dice que hay herramientas, distintas de las científicas, para enfrentar la enfermedad, la ansiedad y las lágrimas de la vida humana. Leer permite vivir vidas adicionales, en las que se obtiene consuelo y alegría que ayudan a atemperar el sufrimiento por la enfermedad.

### El paciente como libro abierto

En la enseñanza y el aprendizaje de la medicina, el paciente es imprescindible, es “un libro abierto”. Es verdad que hoy hay otras alternativas para aprender clínica, como los pacientes artificiales, ya sea simuladores electrónicos o físicos, pacientes simulados o virtuales, en los que se pueden aprender procedimientos sin poner en riesgo a los pacientes reales. Pero la verdad es que tarde o temprano el estudiante tiene que enfrentar pacientes reales, sufrir con ellos y alegrarse con ellos. Ciertos aprendizajes sólo se pueden alcanzar en la interacción con pacientes verdaderos, por ejemplo, empatía, compasión, solidaridad, comprensión, responsabilidad, compromiso, honestidad y caridad, atributos

todos indispensables para el médico; incluso la relación médico-paciente, la esencia de la profesión, sólo se aprende ante pacientes reales. Se parte del paciente individual y a partir de él se hacen generalizaciones o, bien, se aprende la generalidad y después se aplica al paciente individual, según se elija una estrategia inductiva o una deductiva.

### Enfermedad y creación

La condición de paciente puede ofrecer vivencias tales que no sólo se opte por relatarlas, sino avanzar hacia la creación artística. Las visiones durante la enfermedad han derivado en obras plásticas y poéticas; se ha dicho que algunos grupos musicales contemporáneos se han inspirado en estados artificiales inducidos por alucinógenos, lo que finalmente constituye una enfermedad inducida y de alivio espontáneo. Muchos artistas fueron enfermos; baste mencionar a Vincent van Gogh y a Frida Kahlo, y seguramente la enfermedad de ambos influyó de manera importante en su creación artística.

### El paciente y la información médica

Hasta hace no mucho se hablaba de “literatura exclusiva para médicos”, frase que ahora mueve a risa. Con sólo apretar un botón, el paciente tiene acceso prácticamente a cualquier información médica; el vademécum se ha convertido en un *bestseller*; los fabricantes y distribuidores de medicamentos han dirigido muchos de sus mensajes a los pacientes, y no a los médicos, para que presionen a estos últimos. Hay publicaciones de divulgación como el *Readers Digest* que ofrecen información al público acerca de medicamentos de prescripción, y los canales de televisión y las redes sociales tratan cada vez más temas médicos. En principio es bueno que los pacientes estén informados, aunque frecuentemente están mal informados porque suelen recibir los mensajes con sesgos comerciales

<sup>15</sup> Kalanithi P: El buen doctor. Océano. 2016.

<sup>16</sup> Downie RS: The healing arts. Oxford University Press. 2000.



y no tienen el conocimiento para discernir lo científico de lo promocional y lo verdadero de lo falso. Los médicos de hoy en día habremos de contender con la información que hoy tienen los pacientes, considerando que algunos saben más que sus médicos.

### Epílogo

Paciente y libro constituyen los objetos de estudio para los médicos, quienes aprenden de

ambos; con la virtud de que este aprendizaje no se restringe al ámbito intelectual o académico, sino que trasciende hacia el bienestar de las personas. El paciente es protagonista y autor, lector y doliente, inspiración y musa, objetivo y blanco, evaluador y retroinformador. Las vivencias del paciente merecen ponderación y memoria; los mejores contenidos de las narrativas médicas surgen de la oportunidad de profundizar en el alma de las personas matizada por la enfermedad.

#### 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.

# Potencia

## ANTIHIPERTENSIVA<sup>1</sup>



### Presentaciones

80 mg / 14 y 30 comp.  
160 mg / 14 y 30 comp.  
320 mg / 14 comp.



### 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 14 y 30 comp.  
320 / 25 mg con 30 comp.

Para mayor información consulte la información para prescribir del producto  
MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

NP4: MX1705647551

No. Aviso SSA: 173300202C3556



**EXFORGE**  
besilato de amlodipino / valsartán

**EXFORGE HCT**  
besilato de amlodipino / valsartán / hidroclorotiazida



## DESCENSO QUE LLEVA AL CONTROL

### Presentaciones

5 mg / 160 mg con 14 y 28 comp.  
10 mg / 160 mg con 14 y 28 comp.  
5 mg / 320 mg con 14 y 28 comp.  
10 mg / 320 mg con 14 y 28 comp.



### Presentaciones

5 mg / 160 mg / 12.5 mg con 14 y 28 comp.  
10 mg / 320 mg / 25 mg con 28 comp.



Para mayor información consulte la información para prescribir del producto  
MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

NP4: MX1705648248  
No. Aviso SSA: 173300202C3904





## Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados

Martínez-Rodríguez AA<sup>1</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>2</sup>, Tomé-Sandoval P<sup>3</sup>, Salazar-Salinas J<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La infección por *Clostridium difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva alta morbilidad y mortalidad y costos estimados en 3.2 mil millones de dólares anualmente.

**OBJETIVO:** Conocer el comportamiento de la diarrea intrahospitalaria por *C. difficile*, así como las características de la enfermedad y de los pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio longitudinal, efectuado del 1 de julio de 2015 al 30 de abril de 2016, en el que se incluyeron los casos de diarrea intrahospitalaria atendidos en todos los servicios del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México. Con el apoyo del Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica del ISSSTE, ubicado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a todos los casos se les realizó prueba de inmunoensayo para la identificación de toxinas A, B o ambas.

**RESULTADOS:** Se identificaron 220 casos de diarrea intrahospitalaria en el periodo de estudio, de los que 106 (48.2%) resultaron positivos a la prueba de inmunoensayo para toxinas A, B (o ambas) de *C. difficile* y correspondieron a los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó seguimiento a 100 pacientes de los que 75 fueron dados de alta y 25 fallecieron (tasa de mortalidad de 25%). El servicio en el que se identificaron más casos fue Medicina Interna con 58 (54.7%), seguido de Cirugía General con 14 (13.2%) y de Ortopedia con 10 (10.6%). Los 106 pacientes incluidos que resultaron positivos habían recibido durante su estancia hospitalaria y antes de manifestar el cuadro diarreico al menos un antimicrobiano, 41.4% monoterapia y 58.6% dos o más antibióticos. El antibiótico más frecuente en los casos de monoterapia fue ceftriaxona (50%), seguido de meropenem (20.6%) y en los casos de combinaciones se observó una variedad de ellas. La mediana de días de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron fue de 24 días (intervalo: 5-112) y en los que fueron dados de alta la mediana fue de 20 días (intervalo: 2-85).

**CONCLUSIONES:** Este estudio aporta información muy similar a la reportada en las escasas publicaciones mexicanas referidas en este trabajo en cuanto a los factores de riesgo, variabilidad de las manifestaciones clínicas, oportunidad del tratamiento, evidencia, consecuencias de la administración indiscriminada de antibióticos con fines profilácticos, terapéuticos o ambos y necesidad del tratamiento multidisciplinario de los pacientes con enfermedad grave o severa. Destaca también la participación de los bloqueadores H2 como un importante factor de riesgo encontrado en más de 70% de los casos y la administración de mesalazina y probióticos como coadyuvantes en el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Diarrea; *Clostridium difficile*.

<sup>1</sup> QFB. Pasante en Servicio Social, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

<sup>2</sup> Coordinadora de Medicina Preventiva. Vigilancia Epidemiológica para la Identificación de los Casos de Diarrea.

<sup>3</sup> Médico adscrito a la Coordinación de Medicina Preventiva. Vigilancia Epidemiológica para la Identificación de Casos, Análisis de la Información.

<sup>4</sup> QFB. Jefa de Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección Médica del ISSSTE y responsable del procesamiento de las muestras.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México.

**Recibido:** 9 de junio 2017

**Aceptado:** octubre 2017

### Correspondencia

Dra. Laura Olivia Estrada Hernández  
aspirinamed@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Martínez-Rodríguez AA, Estrada-Hernández LO, Tomé-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):9-18.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1921>

Med Int Méx. 2018 January;34(1):9-18.

## Diarrhea due to *Clostridium difficile* in hospitalized patients.

Martínez-Rodríguez AA<sup>1</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>2</sup>, Tomé-Sandoval P<sup>3</sup>, Salazar-Salinas J<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Infection due to *Clostridium difficile* is the most important cause of gastrointestinal disease related to the hospitality system leading to high morbidity and mortality and costs estimated in 3.2 billion dollars each year.

**OBJECTIVE:** To know the behavior of intrahospitalary diarrhea due to *C. difficile*, as well as the characteristics of the disease and patients.

**MATERIAL AND METHOD:** A longitudinal study done from July 1<sup>st</sup> 2015 to April 30 2016, in which cases of intrahospitalary diarrhea attended in all services of the Reginal Hospital Lic. Adolfo López Mateos, Mexico City, were included. With the support of the Laboratory of Epidemiological Surveillance of ISSSTE, at Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Mexico City, all cases were submitted to immunoassay test to the identification of toxins A, B or both.

**RESULTS:** There were identified 220 cases of intrahospitalary diarrhea in the study period, from which 106 (48.2%) were positive to immunoassay test for toxins A, B (or both) of *C. difficile* and corresponded to services of Internal Medicine, General Surgery and Intensive Care Unit. One hundred patients were followed, from which 75 were discharged and 25 died (mortality rate of 25%). Service in which most cases were identified was Internal Medicine with 58 (54.7%), followed by General Surgery with 14 (13.2%) and Orthopedics with 10 (10.6%). The 106 patients included that resulted positive had received during their hospitalization and before presenting diarrhea at least one antimicrobial, 41.4% monotherapy and 58.6% two or more antimicrobials. The most frequently prescribed antibiotic in cases of monotherapy was ceftriaxone (50%), followed by meropenem (20.6%) and in all cases of combinations it was observed a variety of them. The mean days of hospitalization of patients who died was of 24 days (range: 5-112) and of discharged patients was of 20 days (range: 2-85).

**CONCLUSIONS:** This study gives information very similar to that reported in the little Mexican publications referred in this paper about risk factors, variability of clinical manifestations, opportunity of treatment, evidence, consequences of the indiscriminate administration of antibiotics with prophylactic and/or therapeutic objectives and the need of multidisciplinary treatment of patients with severe disease. It is also highlighted the participation of H2 blockers as an important risk factor found in more than 70% of cases and the administration of mesalazine and probiotics as adjuvant in the treatment.

**KEYWORDS:** Diarrhea; *Clostridium difficile*.



## ANTECEDENTES

La infección por *Clostridium difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva morbilidad y mortalidad altas y costos estimados en 3.2 mil millones de dólares anualmente<sup>1</sup> por aumento de la estancia hospitalaria y complicaciones asociadas con la hospitalización. La prevalencia de la infección ha ido en aumento de manera proporcional en Estados Unidos, con más de 2 millones de casos entre 1993 y 2005, asimismo, con incremento de la incidencia en Canadá y Europa, con estimaciones de casos anuales entre 450,000 y 750,000.<sup>2</sup>

En reportes epidemiológicos provenientes de países con diferentes poblaciones raciales, como Brasil, Corea, Irán, Arabia Saudita y Jordania, se han descrito comportamientos similares, lo que corrobora el carácter global del aumento en la incidencia de la infección. A pesar de ser la principal causa de diarrea nosocomial en países industrializados, en México se desconoce la prevalencia y el comportamiento real de la infección.<sup>3</sup> Algunas series de casos realizadas, como la de Ramírez-Rosales y su grupo, le atribuyen mortalidad cercana a 10%.<sup>4</sup>

*Clostridium difficile* es una bacteria anaerobia grampositiva, formadora de esporas que causa colitis asociada con la administración de antibióticos.<sup>5</sup> Estas esporas son comunes en instituciones de salud, en el ambiente y alimentos, lo que permite la transmisión nosocomial y comunitaria. Las mismas son resistentes a calor, ácido y algunos antibióticos. La bacteria coloniza el intestino, liberando dos exotoxinas proteicas, toxina A y B, causando enfermedad en personas susceptibles.<sup>6</sup>

Ambas toxinas tienen homología estructural considerable, con dominio de unión a receptor carbono terminal, una porción central hidro-

fóbica para mediar la inserción de la toxina a la membrana del endosoma y una porción N-terminal glucosiltransferasa que se introduce al citosol de la célula.<sup>5</sup>

*Clostridium difficile* es responsable de la mayor parte de las diarreas intrahospitalarias en la población adulta. El espectro de la enfermedad va desde cuadros leves de diarrea hasta eventos fulminantes asociados con la formación de pseudomembranas y megacolon tóxico. En años recientes se ha observado aumento en las tasas de infección, así como en la morbilidad y mortalidad asociadas con esta infección en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos. No obstante, la información al respecto es escasa en nuestro país.<sup>7</sup>

Las diarreas por este agente provienen desde fuentes de transmisión exógenas ambientales, como sábanas, baños, fómites, utensilios médicos, o por la transmisión que realiza el personal de salud al ingresar los pacientes a este ambiente, el bacilo coloniza sus intestinos y puede provocar diarrea si el paciente recibe previamente tratamiento antimicrobiano. Esta asociación de tratamiento antimicrobiano e infección por *Clostridium difficile* se estableció en principio con clindamicina, hoy día se reconoce la importancia potencial de muchos otros antimicrobianos, como cefalosporinas y fluoroquinolonas.<sup>8,9</sup>

En numerosos estudios se ha encontrado una clara asociación entre *Clostridium difficile* y diarrea relacionada con antibióticos en uno de cada cuatro casos, así como en todos los casos de colitis vinculada con antimicrobianos. El daño e inflamación de la mucosa colónica se ha relacionado con los efectos nocivos directos de las toxinas A y B producidas por este microorganismo y cuya detección en heces es fundamental para definir el diagnóstico. La técnica que se ha utilizado para la identificación de las toxinas es la detección de citotoxina A para *C. difficile* por

inmunoensayo (Beckton Dickinson); la sensibilidad de esta técnica es de 85% y su especificidad es de 93%.<sup>6,7,10,11</sup>

En América Latina, específicamente en Chile, se realizaron dos trabajos para determinar las características epidemiológicas de poblaciones hospitalarias afectadas por *C. difficile*. En México el primer trabajo realizado al respecto se hizo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con pacientes que tuvieron pruebas de inmunoensayo positivas a toxinas A para *C. difficile* de 2003 a 2007; se diseñó un estudio de casos y controles. La tasa de incidencia anual de la enfermedad asociada con *C. difficile* durante el periodo de estudio fue de 5.04 casos x 1000 egresos. Se encontraron como factores asociados con valor significativo: la administración de bloqueadores H2,<sup>9,12-14</sup> edad menor a 65 años, hospitalización 12 semanas previas al diagnóstico, administración previa de cefalosporinas y flouroquinolonas, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y estancia hospitalaria prolongada, todos con asociación estadística significativa, con razones de momios e intervalos de confianza significativos.<sup>1,2,15</sup>

La enfermedad diarreaica por *C. difficile* se ha incrementado de manera sostenida durante los últimos 10 años; sin embargo, son pocos los estudios en América Latina que tratan el tema. Los investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán realizaron una revisión bibliográfica en bases de datos documentales de países latinoamericanos y encontraron sólo siete artículos recientes en los que se describen las características clínicas, los factores de riesgo y en algunos el desenlace de la infección en población adulta hospitalizada.

En el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos hubo un pequeño brote de diarrea intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna en los primeros tres días del mes de julio de 2014, con

9 casos de diarrea intrahospitalaria, se realizó prueba de inmunoensayo para detección de toxinas A, B o ambas y 55.6% fue positivo. Por tal motivo, y en virtud que se desconoce la problemática en el hospital, se decidió realizar un estudio con todos los casos de diarrea intrahospitalaria que ocurrieran de manera subsecuente con la finalidad de ampliar el conocimiento de la ocurrencia de esta enfermedad en pacientes hospitalizados, considerando a la diarrea por *C. difficile* un problema de infección asociada con la atención de la salud.

El objetivo general de este artículo es conocer el comportamiento de la diarrea intrahospitalaria por *C. difficile* así como las características de la enfermedad y de los pacientes. Los objetivos específicos son: a) describir las características de los pacientes con diarrea intrahospitalaria por *C. difficile* durante el periodo de estudio. b) Determinar la incidencia de diarrea intrahospitalaria por *C. difficile*. c) Conocer el desenlace y las características de la infección por *C. difficile*.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal que inició a partir de la identificación del pequeño brote en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México, efectuado del 1 de julio de 2015 al 30 de abril de 2016 (20 meses). Se incluyeron los casos de diarrea intrahospitalaria ocurridos en el Hospital en todos los servicios, identificados por interconsulta o por vigilancia epidemiológica activa. Los casos se definieron con el criterio de diarrea asociada con la atención de la salud como sigue: paciente con evacuaciones líquidas por más de 12 horas después de las 24 horas posteriores a su ingreso con o sin vómito o fiebre o, bien, paciente con diarrea aguda y antecedente de haber recibido antimicrobianos. Con el apoyo del Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica del ISSSTE, ubicado en el Centro Médico Nacional 20 de

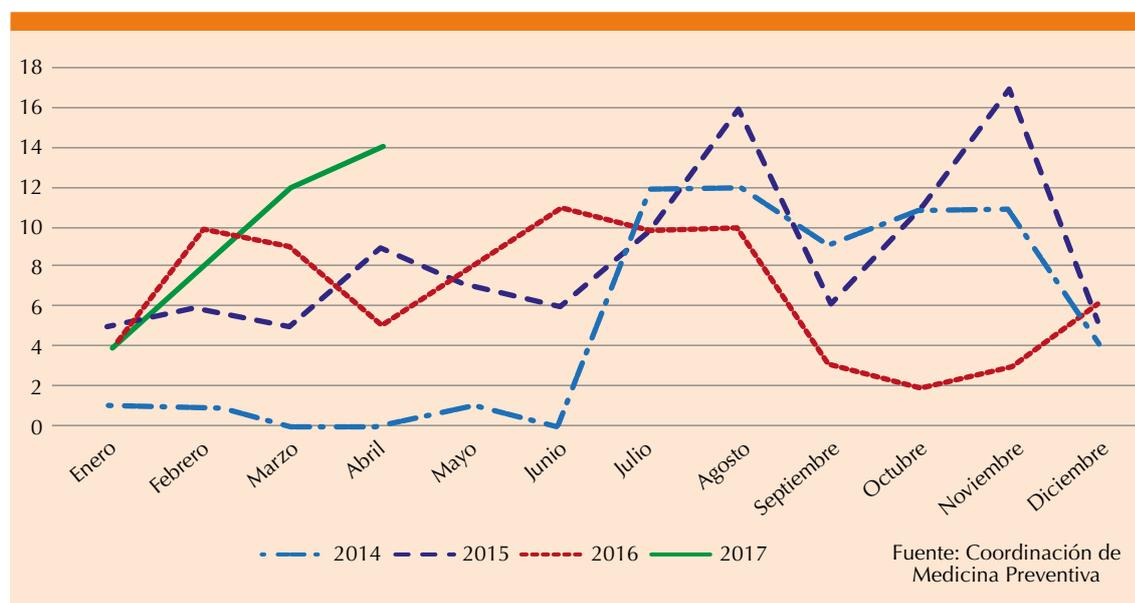


Noviembre, a todos los casos se les realizó prueba de inmunoensayo para la identificación de toxinas A, B o ambas. A todos los pacientes incluidos por diarrea, independientemente del resultado de la prueba, se les dio tratamiento con metronidazol vía oral a dosis de 500 mg cada 6 horas, vancomicina vía oral 125 mg cada 6 horas durante 14 días (o ambos). Se recabaron datos del servicio, edad y sexo de los pacientes, antimicrobianos previos y diagnóstico de ingreso. Los pacientes tuvieron seguimiento hasta el alivio de la infección. Para el cálculo de la tasa de incidencia se tomaron en cuenta los egresos de Medicina Interna, Cirugía General y de la Unidad de Cuidados Intensivos debido a que fueron los servicios de donde se obtuvieron los casos (**Figura 1**).

## RESULTADOS

Se identificaron 220 casos de diarrea intrahospitalaria en el periodo de estudio, de los que 106 (48.2%) resultaron positivos a la prueba de inmunoensayo para toxinas A, B (o ambas) de

*C. difficile* y correspondieron a los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y la Unidad de Cuidados Intensivos. En el servicio de Pediatría se identificó sólo un caso positivo, por lo que no se consideró para el cálculo de la incidencia. La tasa de incidencia de enfermedad diarreica en el periodo de estudio fue de 5.78 por 1000 egresos. Respecto al género, se encontraron 58 mujeres (54.7%) y 48 hombres (45.3%) y el promedio de edad fue de 60 años en ambos sexos. Se realizó seguimiento a 100 pacientes de los que 75 fueron dados de alta y 25 fallecieron (tasa de mortalidad de 25%). El servicio en el que se identificaron más casos fue Medicina Interna con 58 (54.7%), seguido de Cirugía General con 14 (13.2%) y de Ortopedia con 10 (10.6%). Los 106 pacientes incluidos que resultaron positivos habían recibido durante su estancia hospitalaria y antes de manifestar el cuadro diarreico al menos un antimicrobiano, 41.4% en monoterapia y 58.6% dos o más antibióticos. El antibiótico más frecuente en los casos de monoterapia fue ceftriaxona (50%), seguido de meropenem (20.6%) y en los casos



**Figura 1.** Número de casos por mes y por año.

de combinaciones se observó una variedad de ellas. La mediana de los días de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron fue de 24 días (intervalo: 5-112) y en los que fueron dados de alta la mediana fue de 20 días (intervalo: 2-85).

## CONCLUSIONES

No todos los individuos colonizados por *C. difficile* manifiestan diarrea porque la patogenicidad de esta bacteria está directamente relacionada con la expresión de sus factores de virulencia y la fortaleza del sistema inmunitario del huésped.

Varios factores de virulencia se han descrito en *C. difficile*, como fimbrias, flagelos, enzimas proteolíticas y proteínas superficiales, mismos que contribuyen al establecimiento de la enfermedad en diferentes etapas durante el proceso de infección.<sup>16</sup>

Otro factor que contribuye al proceso de infección y transición de *C. difficile* es la capacidad que le dan sus esporas de persistir por meses en el ambiente hospitalario; cuando cepas de *C. difficile* son expuestas *in vitro* a concentraciones subinhibitorias de hipoclorito de sodio en desinfectantes su capacidad de esporular aumenta.

Estos factores de virulencia pueden contribuir a la patogénesis de *C. difficile*, aunque los factores principales de virulencia son una enterotoxina, TcdA y una citotoxina, TcdB, ambas habitualmente presentes en las heces de pacientes con colitis asociada con antibióticos, la TcdB es 10 veces más potente para el daño a la mucosa colónica.<sup>17,18</sup>

Se sabe que adultos saludables con una flora balanceada por lo general son resistentes a la colonización de *C. difficile*, pues la infección es

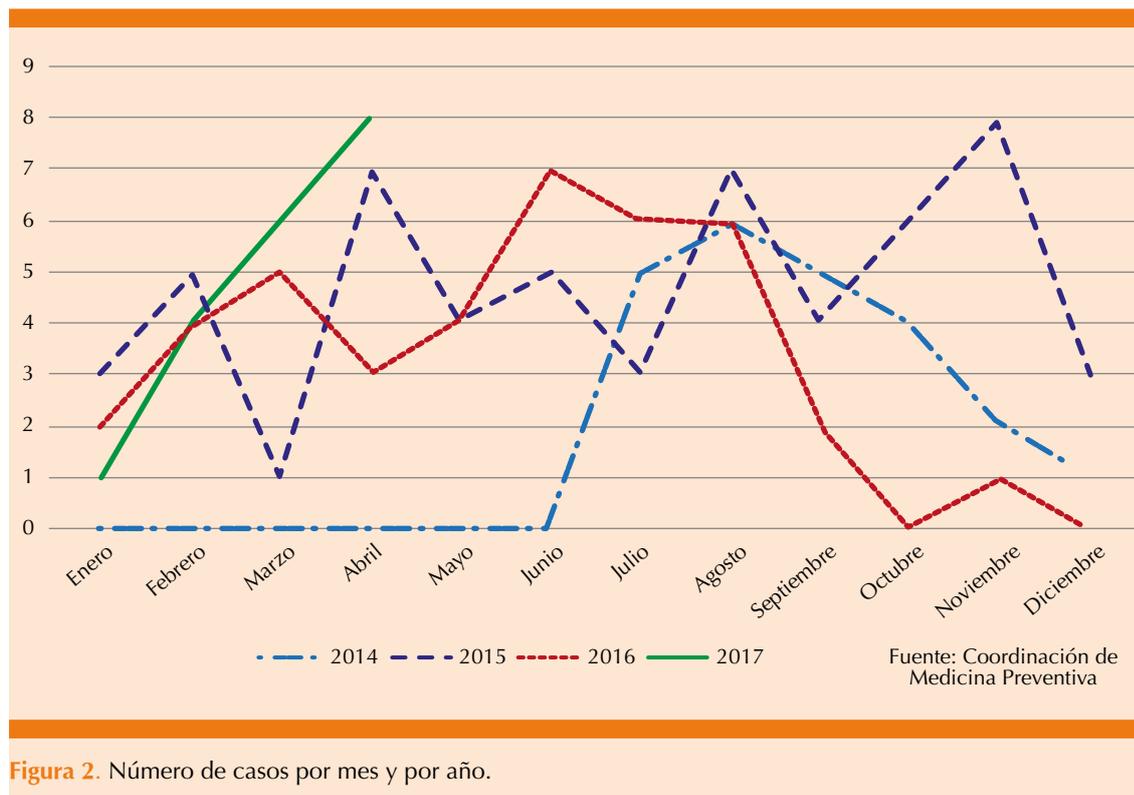
prevenida por la función de barrera del microbioma; sin embargo, algunos estudios demostraron que la supresión del microbioma desde el inicio, durante y al final del tratamiento con antibióticos facilita la colonización por *C. difficile*. Así, una vez que se interrumpe el tratamiento y que el individuo está expuesto a esporas exógenas de *C. difficile*, éstas empiezan a germinar y las células vegetativas se multiplican, luego *C. difficile* puede penetrar la capa mucosa en el tubo intestinal y adherirse a los enterocitos, ésta es la primera etapa de la colonización. La segunda etapa se establece después de que la bacteria comienza a producir sus toxinas TcdA y TcdB, que causan la desorganización del citoesqueleto de la membrana basal y con ello la redondez y la apertura de las uniones GAP del epitelio, irrumpiendo así la integridad del tejido. En conjunto, estos eventos causan la secreción masiva de fluidos, seguida por la diarrea.

La diarrea acuosa es el síntoma cardinal clínico de las infecciones por *C. difficile*; sin embargo, la diarrea muestra colonización, mas no producción de toxinas, por ello podemos observar un espectro de manifestaciones que van desde el estado de portador asintomático a la enfermedad fulminante grave con megacolon tóxico. En cuanto al portador asintomático, 20% de los adultos hospitalizados son portadores de *C. difficile* y son fuente de contaminación para la diseminación de la enfermedad.

Algunas manifestaciones inusuales de las infecciones por *C. difficile* incluyen enteropatía perdedora de proteínas con ascitis, infección por *C. difficile* en relación con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y afectación extracolónica.<sup>18,19</sup>

### Enfermedad recurrente

Los factores de riesgo son: edad mayor de 65 años, comorbilidades, antibióticos concomi-



**Figura 2.** Número de casos por mes y por año.

tantes. Se debe principalmente a alteraciones en la inmunidad y a la retención de esporas en divertículos del colon. Debe diferenciarse entre la recaída y la recurrencia.

**Recaída:** afecta a 10-25% de los pacientes; una a tres semanas después del tratamiento exitoso de la infección sobrevienen los mismos síntomas, 65% de los pacientes la padecen en el sitio inicial de infección.

**Recurrencia:** cuando se trata de otra cepa, el cuadro clínico es diferente.

Algunos pacientes con diarrea recurrente, calambres y distensión abdominal después del tratamiento de la infección por *C. difficile* pueden tener el síndrome de intestino irritable posinfectioso u otros tipos de colitis inflamatoria que incluyen colitis colágena o microscópica, colitis

ulcerosa concomitante, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca.

#### *Datos histopatológicos*

Las características patológicas de la colitis pseudomembranosa se clasifican en tres tipos:

Tipo 1. Es la forma más leve, se encuentran cambios inflamatorios en el epitelio superficial e inmediatamente subyacente a la lámina propia. Ocasionalmente se encuentran pseudomembranas típicas y abscesos de las criptas.

Tipo 2. Interrupción más grave de las glándulas, secreción de mucina marcada e inflamación más intensa de la lámina basal.

Tipo 3. Intensa necrosis severa de todo el espesor de la mucosa con pseudomembranas confluentes.<sup>20-22</sup>

## DISCUSIÓN

Anteriormente se creía que *C. difficile* podría ser un microorganismo comensal, especialmente en la flora fecal de niños recién nacidos. Hoy se sabe que *C. difficile* es el agente infeccioso hospitalario más común, sus reservorios son los pacientes, el personal médico y el ambiente hospitalario en general; el mayor factor de riesgo de una diarrea por *C. difficile* es la exposición a antibióticos en los dos a tres meses anteriores a que ocurra tal infección, que es exclusiva del colon. Los síntomas no se manifiestan en todos los pacientes colonizados, sólo las cepas toxigénicas producen la enfermedad.

La administración de antibióticos aumenta el riesgo de brote 7 a 10 veces, durante el tratamiento y hasta un mes después, y triplica el riesgo después de dos meses del término del tratamiento.

Cualquier antibiótico puede propiciar la enfermedad; sin embargo, algunos estudios han demostrado que uno de los factores de alto riesgo para la infección con la cepa endémica BI/NAP1/027 es la administración de flouoroquinolonas y cefalosporinas, estos hallazgos se han relacionado con incremento en la resistencia de tal cepa de *C. difficile* hacia este tipo de antibióticos.

La administración de flouoroquinolonas ha ido en aumento debido, entre otros factores, al incremento de las resistencias frente a penicilina, las alergias a beta-lactámicos, la comodidad en su posología y su amplio espectro antibacteriano.

De manera general, los antibióticos más relacionados son clindamicina con mayor riesgo; ceftriaxona se asocia más frecuentemente por su administración más extendida y levofloxacino se asocia con cepas más virulentas y resistentes.<sup>8</sup> No es necesario que el número de antibióticos

recibidos sea alto, con la administración de un sólo antibiótico es suficiente.

En un inicio, las diarreas por *C. difficile* se consideraron de manera aislada, hoy día este microorganismo se ha reportado en diversos países. En Norteamérica y Europa los casos han aumentado desde el año 2000; en contraste, en los países de América Latina se conoce muy poco acerca de los casos. En 2008 se publicó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 113 casos de infección por *C. difficile*, todos hospitalizados, la edad promedio de los pacientes fue de 52 años, la mayoría eran mujeres, los antibióticos con mayor relación fueron clindamicina y cefepime.<sup>21,23</sup>

En 2005, la emergencia de la cepa epidémica NAP-1/BI/027 se asoció con incremento de las infecciones por *C. difficile* no sólo intrahospitalarias, sino también en personas en riesgo bajo que viven en la comunidad; su existencia se ha documentado ampliamente en diversos países, que incluyen Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Irlanda, Holanda, Austria, Polonia, Suiza, Noruega, Bélgica, Finlandia, España, Japón, Corea, Hong Kong y Australia. Hasta 2010, en América Latina sólo había una publicación en la que se describe el aislamiento de esta cepa en un hospital de Costa Rica. En la actualidad, se cuenta con el reporte de *C. difficile* NAP-1/027 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, Nuevo León, México, otras ciudades mexicanas donde se han encontrado casos de infección por esta cepa son Guadalajara y la Ciudad de México. El porqué se tienen tan pocos registros del aislamiento de esta cepa en América Latina se adjudica a que las pruebas de diagnóstico de bacterias anaerobias no son un procedimiento de rutina en los laboratorios de estos países; aunque la PCR directa de muestras de heces es una prueba ampliamente utilizada para el diagnóstico de diarrea por *C. difficile*



ya que tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo altos, es necesario establecer un diagnóstico más preciso.<sup>22,24</sup>

Por lo que concluimos que el estudio longitudinal realizado de julio de 2015 a abril de 2016 (para fines de publicación) aporta información muy similar reportada a las escasas publicaciones mexicanas referidas en este trabajo en cuanto a los factores de riesgo, variabilidad de las manifestaciones clínicas, oportunidad del tratamiento, evidencia, consecuencias de la administración indiscriminada de antibióticos con fines profilácticos, terapéuticos o ambos y necesidad del tratamiento multidisciplinario de los pacientes con enfermedad grave o severa. Destaca también la participación de los bloqueadores H2 como factor de riesgo importante encontrado en más de 70% de los casos y la administración de mesalazina y probióticos como coadyuvantes en el tratamiento.

El seguimiento de los casos continuará intentando, en un segundo tiempo, demostrar la existencia o ausencia de la cepa epidémica NAP-1/B1/027, definir la tasa de recaída o recurrencia de la enfermedad, establecer la tasa de enfermedad de origen comunitario y, de ser posible, iniciar una Clínica Transdisciplinaria que atienda a estos pacientes específicos, con tratamiento médico o quirúrgico y, en la medida de lo posible, participar en investigación para el desarrollo de toxoide específico y el tratamiento con reemplazo fecal.<sup>24</sup>

## REFERENCIAS

- O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1219-27.
- Polage C, Solnick J, Cohen S. Nosocomial diarrhea: Evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *CID* 2012;55(7):982-9.
- Remes-Troches JM. *Clostridium difficile*-associated diarrhea infection: Is it time for us to start worrying in Mexico? *Revista de Gastroenterología de México* 2012;77(2):58-59.
- Ramírez-Rosales A, Cantu E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Revista de Gastroenterología de México* 2012;77(2):60-65.
- Kelly CP, LaMont JT et al. *Clostridium difficile*— more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932.
- Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
- Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(12):878-88.
- Sierra A, Estrada LO. Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados. *Med Int Méx* 2016 mayo;32(3):330-340.
- Davis BM, Yin J, Blomberg D, et al. Impact of a prevention bundle on *Clostridium difficile* infection rates in a hospital in the Southeastern United States. *Am J Inf Control* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.05.014>.
- Kundrapu S, Sunkesula V, Abhishek IJ, et al. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(2):204-206.
- Ellingson K, McDonald C. Reexamining methods and messaging for hand hygiene in the era of increasing *Clostridium difficile* colonization and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 Jun;31(6):571-3. doi: 10.1086/652773.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
- Rodríguez S, Hernández MB, Tarchini G, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving metronidazole for a non-*C. difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.
- Schneider A. Efficacy of metronidazole prophylaxis against *Clostridium difficile*-associated diarrhea in high risk adult patients. *ClinicalTrials.gov* Identifier:NCT02200328.
- Wanke C, Guerrant R. Infectious gastroenteritis. In: *Medicine for the Practicing Physician*. 4<sup>th</sup> ed. Hurst J (Ed). Appleton & Lange, Stamford, CT 1996;340.
- Longo D. *Clostridium difficile* infection. Review article. *N Engl J Med* 2015;372:1539-48.
- Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015 Feb;36(2):132-41.

18. Kyne K, Warny M, Qamar A. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390.
19. Hovius SE, Rietra PJ. *Salmonella* colitis clinically presenting as a pseudomembranous colitis. *Neth J Surg* 1982;34(2):81.
20. Dansinger ML, Johnson S. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22(6):932.
21. 2012 Society for Healthcare Epidemiology of America/Infection Diseases Society of America (SHE/IDSA) recommendations for *Clostridium difficile* infection in adults.
22. Surawicz C, Brandt L, Binion D. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-498.
23. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª ed. McGraw-Hill Interamericana.
24. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011;50. DOI: 10.1186/2110-5820-1-50.

### 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.



# Gantena®

(Rosuvastatina)

*Controla eficazmente*



El aumento de los niveles de colesterol en sangre representa un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares mayores, como:

- Coronariopatía
- Angor pectoris
- Infarto al miocardio
- Accidente vascular cerebral



Indicado en:

- Aterosclerosis
- Hiperlipidemia.
- Hipercolesterolemia.
- Coronariopatía ligada a lípidos aumentados.

**Gantena®**   
*Controla eficazmente*



## Factores asociados con lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardiaca agudizada

Meza-Ayala CM<sup>1,3</sup> Edgar Dehesa-López E<sup>2,3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La lesión renal aguda constituye una complicación frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes hospitalizados por un episodio de síndrome cardiorrenal tipo 1.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio prospectivo que incluyó pacientes hospitalizados por un episodio de insuficiencia cardiaca aguda, cuyo diagnóstico clínico se estableció con los criterios de Framingham y se corroboró por ecocardiografía y concentraciones séricas del péptido natriurético cerebral. La lesión renal aguda se diagnosticó y clasificó al ingreso o durante la hospitalización según criterios del *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Se compararon las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio entre pacientes con y sin lesión renal aguda. Los factores de riesgo asociados con lesión renal aguda se estudiaron con regresión logística.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 67 pacientes; la edad promedio fue de  $66 \pm 16$  años y 52.2% eran del sexo masculino. La lesión renal aguda se observó en 53.7% de los pacientes de los que 47.2% correspondieron a episodios de AKIN 1, 27.8% a AKIN 2 y 25% a AKIN 3. El 13.9% de los episodios de lesión renal aguda requirió diálisis y 50% de los pacientes con lesión renal aguda tuvo recuperación de la función renal a su egreso. Los factores de riesgo asociados con lesión renal aguda fueron: administración de inotrópico con OR (razón de momios) de 5.0 (IC95% 0.98-26.6;  $p = 0.05$ ) y el diagnóstico previo de enfermedad renal crónica con OR de 18 (IC95% 3.6-102.2;  $p < 0.01$ ).

**CONCLUSIONES:** La lesión renal aguda fue una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en nuestra población. El requerimiento de inotrópico, como expresión de la gravedad de la insuficiencia cardiaca y el antecedente de enfermedad renal crónica fueron los factores independientemente asociados con la aparición de lesión renal aguda.

**PALABRAS CLAVE:** Daño renal agudo; síndrome cardiorrenal.

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

<sup>2</sup> Departamento de Nefrología y Medicina Interna. Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>3</sup> Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), México; Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

**Recibido:** 29 de junio 2017

**Aceptado:** octubre 2017

### Correspondencia

Dr. Edgar Dehesa López  
dredgardehesa@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Meza-Ayala CM, Edgar Dehesa-López E. Factores asociados con lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardiaca agudizada. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):19-28. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1515>

Med Int Méx. 2018 January;34(1):19-28.

## Risk factors associated with acute kidney injury in hospitalized patients with acute heart failure.

Meza-Ayala CM<sup>1,3</sup> Edgar Dehesa-López E<sup>2,3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Acute kidney injury is a common complication in patients with acute heart failure.

**OBJECTIVE:** To describe the clinical, epidemiological and laboratory characteristics of patients hospitalized due to an event of type 1 cardiorenal syndrome.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective study including patients hospitalized with acute heart failure, whose clinical diagnosis was established according to Framingham criteria. Definitive diagnosis was corroborated by echocardiography and serum levels of brain natriuretic peptide. Acute kidney injury was diagnosed and classified at admission or during hospitalization according to Acute Kidney Injury Network (AKIN). Clinical, epidemiological and laboratorial characteristics were compared between patients with and without acute kidney injury. Etiology, severity and evolution of acute kidney injury episodes were studied. The risk factors associated to acute kidney injury were studied with logistic regression analysis.

**RESULTS:** There were included 67 patients with mean age of  $66 \pm 16$  years and 52.2% were male. Acute kidney injury was observed in 53.7% of the patients, of whom 47.2% corresponded to episodes of AKIN 1, 27.8% to AKIN 2 and 25% to AKIN 3. Oliguric acute kidney injury was present in 33.3% of cases and 13.9% required dialysis. Renal function recovery at hospital discharge was observed in 50% of patients. The risk factors associated with acute kidney injury were: inotropic use with OR of 5.0 (95% CI 0.98-26.6,  $p = 0.05$ ) and previous diagnosis of chronic renal disease with OR of 18 (95% CI, 3.6-102.2;  $p < 0.01$ ).

**CONCLUSIONS:** Acute kidney injury was a frequent complication in patients hospitalized for acute heart failure in our population. Inotropic requirement as an expression of the severity of heart failure and a history of chronic renal disease were the independently factors associated with the development of acute kidney injury.

**KEYWORDS:** Acute kidney injury; Cardio-renal syndrome.



## ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es un síndrome crónico y progresivo con consecuencias fisiopatológicas en casi todos los órganos y sistemas del organismo. Afecta aproximadamente a 6 millones de estadounidenses, con incidencia anual de 600,000 casos, es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años con el consecuente costo elevado en su asistencia médica.<sup>1-3</sup>

La interrelación riñón-corazón juega un papel fisiológico importante en la regulación de la presión arterial, excreción renal de sodio y agua, perfusión arterial, oxigenación tisular y sobre todo en el mantenimiento de la homeostasia del agua corporal, por lo que la disfunción de uno de ellos se traduce en la disfunción del otro. En este sentido, a la insuficiencia simultánea corazón-riñón en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda se le define como síndrome cardiorrenal tipo 1, que tiene prevalencia de 10 a 40% según distintos estudios.<sup>1,4</sup>

Asimismo, se ha demostrado que el deterioro de la función renal durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda tiene un efecto negativo en el pronóstico de los pacientes, con aumento en la admisión a una unidad de cuidados intensivos, mayor requerimiento de ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada, aumento de la morbilidad y mortalidad y necesidad de reanimación cardiopulmonar, así como aumento en la tasa de rehospitalización a corto y largo plazos.<sup>2,5</sup>

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes hospitalizados por un episodio de síndrome cardiorrenal tipo 1, así como conocer el tipo, gravedad y pronóstico del episodio de daño renal agudo y determinar los factores asociados con la aparición de lesión renal aguda en este tipo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos hospitalizados de manera consecutiva con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda en el servicio de Medicina Interna del Hospital Civil de Culiacán, Culiacán Sinaloa, México, en el periodo comprendido entre noviembre de 2013 y febrero de 2016. Se recabaron variables epidemiológicas (edad, sexo), clínicas (comorbilidades, ingesta de fármacos) y de laboratorio (creatinina sérica, urea, BNP). El criterio diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida se integró con la existencia de criterios clínicos de Framingham, elevación de las concentraciones séricas de BNP y FEVI < 40% en el ecocardiograma. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda con FEVI conservada se estableció con la existencia de criterios clínicos de Framingham, elevación de las concentraciones séricas de BNP, FEVI > 40% y disfunción diastólica en el ecocardiograma.<sup>6</sup> Asimismo, el diagnóstico de lesión renal aguda se estableció con base en las concentraciones séricas de creatinina de acuerdo con los criterios del *Acute Kidney Injury Network* (AKIN).<sup>7</sup> En cada episodio de lesión renal aguda se determinó el tipo de daño renal, la causa y gravedad del mismo de acuerdo con los criterios AKIN, así como su evolución en relación con el requerimiento dialítico y recuperación de la función renal al momento del egreso hospitalario.

Se utilizó estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar para variables continuas, así como frecuencias y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones entre variables continuas se realizaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes y mediante la prueba  $\chi^2$  para las variables categóricas. Los factores de riesgo de lesión renal aguda se estudiaron mediante el análisis de regresión logística multivariado con los principales

factores de riesgo relevantes según la bibliografía actual. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 67 pacientes con edad promedio de  $66 \pm 16$  años; de los que 52.2% ( $n = 35$ ) correspondieron al sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentemente observadas fueron: hipertensión arterial sistémica en 65.7% ( $n = 44$ ) de los casos, diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca en 47.2% ( $n = 32$ ), diabetes mellitus 2 en 43.3% ( $n = 29$ ), cardiopatía isquémica en 34.3% ( $n = 23$ ) y enfermedad renal crónica en 26.9% ( $n = 18$ ) de los casos. Respecto a los fármacos prescritos a los pacientes, 35% recibía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 26.9% antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA2), 3% el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; 29.9% diuréticos de asa, 6% diuréticos tiazídicos y 25% digitálicos.

### Características del episodio de insuficiencia cardiaca aguda

De los 67 pacientes con un episodio de insuficiencia cardiaca aguda, 53.7% ( $n = 36$ ) correspondieron a episodios de insuficiencia cardiaca aguda con FEVI reducida y el restante 46.3% ( $n = 31$ ) a episodios de insuficiencia cardiaca aguda con FEVI conservada. Asimismo, 52.2% ( $n = 35$ ) fueron casos incidentes de insuficiencia cardiaca y 47.8% ( $n=32$ ) correspondieron a episodios de insuficiencia cardiaca crónica agudizada.

En relación con las características ecocardiográficas, la FEVI en nuestra población fue de  $43 \pm 14\%$ . La disfunción diastólica estuvo presente en 90.6% ( $n = 61$ ) de los casos, el grado II fue el más observado en 40.6% ( $n = 26$ ) de los casos. El diagnóstico de hipertensión arterial

pulmonar se observó en 41.8% ( $n = 28$ ) de los pacientes, el grado leve fue el más frecuente con 31.3% ( $n = 21$ ). Asimismo, la concentración sérica del BNP fue de  $1266 \pm 1003$  pg/mL. En relación con el tratamiento farmacológico prescrito durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda, 97% ( $n = 65$ ) requirió tratamiento con diurético intravenoso, 23.9% ( $n = 16$ ) requirió algún inotrópico y 14.9% ( $n = 10$ ) requirió tratamiento con algún vasopresor (**Cuadro 1**).

### Incidencia y características del episodio de daño renal agudo

La lesión renal aguda se observó en 53.7% ( $n = 36$ ) de los pacientes con incidencia de 3.3 casos paciente/mes en nuestra población. En relación con la gravedad de los episodios, 47.2% ( $n = 17$ ) correspondió a episodios AKIN 1, 27.8% ( $n = 10$ ) a AKIN 2 y el restante 25% ( $n = 9$ ) a

**Cuadro 1.** Características del episodio de insuficiencia cardiaca

Variables	n = 67 (%)
Insuficiencia cardiaca incidente	35 (52.2)
Insuficiencia cardiaca crónica agudizada	32 (47.8)
FEVI	$43 \pm 14$
Hipertensión pulmonar	29 (41.8)
<b>Grado de hipertensión pulmonar</b>	
Leve	21 (31.3)
Moderada	5 (7.5)
Severa	2 (3)
<b>Insuficiencia diastólica</b>	61 (90.6)
Grado I	23 (35.9)
Grado II	26 (40.6)
Grado III	9 (14.1)
Requirió vasopresor	10 (14.9)
Requirió cardiotónico	16 (23.9)
Requirió diurético	65 (97)
Péptido natriurético cerebral	$1266 \pm 1003$

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



AKIN 3. La lesión renal aguda prerrenal fue la más frecuente en nuestra población en 55.6% (n = 20) de los casos, seguida del tipo renal secundario a necrosis tubular aguda en 44.4% (n = 16). El 33.3% (n = 12) de los episodios de lesión renal aguda fue oligúrico. Asimismo, 13.9% (n = 5) de los pacientes que desarrolló lesión renal aguda requirió terapia dialítica. El 50% de los pacientes con un episodio de lesión renal aguda recuperó la función renal a su egreso hospitalario (**Cuadro 2**).

### Comparación de las características generales y de laboratorio entre pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con y sin daño renal agudo

Al comparar las características generales entre los pacientes con y sin lesión renal aguda, observamos que el diagnóstico previo de enfermedad renal crónica fue más frecuente (44.4 vs 6.5%,  $p < 0.01$ ) en los pacientes con lesión renal aguda. En relación con el episodio de insuficiencia cardiaca aguda, la administración de vasopresores (22.2 vs 6.5%,  $p = 0.07$ ) e inotrópicos (36.1 vs 9.7%,  $p < 0.05$ ) fue más frecuente en los pacientes con lesión renal aguda. En el resto de características que se muestran en el **Cuadro 3**

**Cuadro 2.** Características del episodio de lesión renal aguda

Variables	Con lesión renal aguda n = 36, 53.7% (%)
<b>Gravedad de la lesión renal aguda</b>	
AKIN 1	17 (47.2)
AKIN 2	10 (27.8)
AKIN 3	9 (25)
<b>Tipo de lesión renal aguda</b>	
Prerrenal	20 (55.6)
Necrosis tubular aguda	16 (44.4)
Obstruktiva	0
Oliguria	12 (33.3)
Hemodiálisis	5 (13.9)
Recuperación renal	18 (50)

**Cuadro 3.** Comparación de las características del episodio de insuficiencia cardiaca entre pacientes con y sin lesión renal aguda

Variables	Con lesión renal aguda n = 36 (%)	Sin lesión renal aguda n = 31 (%)	p
Insuficiencia cardiaca incidente	17 (47.2)	18 (58.1)	0.376
Insuficiencia cardiaca prevalente	19 (52.8)	13 (41.9)	0.376
FEVI	41 ± 13	45 ± 15	
Hipertensión pulmonar	36 (33.3)	31 (51.6)	0.504
<b>Grado de hipertensión pulmonar</b>			
Leve	9 (25)	12 (38.7)	
Moderada	2 (5.6)	3 (9.7)	
Severa	1 (2.8)	1 (3.2)	
<b>Insuficiencia diastólica</b>	33 (97.1)	30 (83.3)	0.185
Grado I	15 (44.1)	8 (26.7)	
Grado II	14 (41.2)	12 (40)	
Grado III	4 (11.8)	5 (16.7)	
Requirió vasopresor	8 (22.2)	2 (6.5)	0.071
Requirió inotrópico	13 (36.1)	3 (9.7)	0.011
Requirió diurético	34 (94.4)	31 (100)	0.183
Péptido natriurético cerebral	1664 ± 1155	803 ± 494	

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Factores asociados con la aparición de lesión renal aguda

En el análisis multivariado, los factores asociados independientemente con la aparición de lesión renal aguda fueron: el requerimiento de inotrópico durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda con OR (razón de momios) de 5.0 (IC95% 0.98-26.6;  $p = 0.05$ ) y el diagnóstico previo de enfermedad renal crónica con OR de 18 (IC95% 3.6-102.2;  $p < 0.01$ ). Los demás

factores incluidos en el análisis de regresión logística que no se asociaron con la aparición de lesión renal aguda en nuestra población se muestran en el **Cuadro 4**.

**Pronóstico**

El tiempo de hospitalización en la población global fue de  $8 \pm 8$  días y la mortalidad de 9% ( $n = 6$ ). Al comparar el pronóstico entre los pacientes con y sin daño renal agudo, observamos que la estancia hospitalaria ( $9 \pm 10$  vs  $7 \pm 5$  días;  $p = 0.17$ ) y la mortalidad ( $11.5$  vs  $6.5\%$ ;  $p = 0.50$ ) fueron mayores en los pacientes con lesión renal aguda vs sin lesión renal aguda, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**DISCUSIÓN**

La prevalencia de comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardiaca es elevada, que no se reducen a comorbilidades coexistentes; por el contrario, algunas de éstas juegan un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca y agregan un efecto negativo en el

pronóstico de los pacientes, la disfunción renal es una de las más importantes.

En nuestro trabajo estudiamos a 67 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda cuyas características clínicas coinciden parcialmente con las reportadas en los grandes registros americano y europeo de pacientes con insuficiencia cardiaca. Al igual que en estos registros las principales comorbilidades en nuestra población fueron la hipertensión arterial ( $65.7$  vs  $73$  vs  $62.5\%$ , respectivamente), el diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca ( $47.8$  vs  $75$  vs  $53.6\%$ , respectivamente) y diabetes mellitus 2 ( $43.3$  vs  $44$  vs  $32.8\%$ , respectivamente).<sup>3,5</sup>

En relación con las características cardiovasculares, en nuestra población el tipo de insuficiencia cardiaca aguda más frecuente fue la insuficiencia cardiaca aguda con FEVI disminuida con  $53.7\%$  ( $n = 36$ ) de los casos. Esto concuerda con las características cardiovasculares de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda de los grandes registros americano y europeo, que reportan episodios de insuficiencia cardiaca aguda con FEVI disminuida en  $54$  y  $66\%$

**Cuadro 4.** Variables incluidas en el análisis de regresión logística para la aparición de daño renal agudo en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Diabetes mellitus (sí/no)	0.9	0.23	3.57	.89
Administración de IECA (sí/no)	1.0	0.22	4.30	.96
Administración de ARA2 (sí/no)	1.0	0.22	4.58	.99
Administración de IECA + ARA2 (sí/no)	3.3	0.15	75.32	.45
Administración de AINES (sí/no)	0.6	0.09	4.76	.67
Requirió vasopresor (sí/no)	4.7	0.61	36.58	.14
Requirió inotrópico (sí/no)	5.0	0.98	25.67	.05
Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica (sí/no)	18.0	3.16	102.22	< 0.01
FEVI reducida vs FEVI conservada	1.2	0.33	4.50	.77

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina II; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



de los casos, respectivamente.<sup>3,5</sup> Asimismo, en nuestra población, 46.3% de los episodios de insuficiencia cardiaca aguda fueron con FEVI conservada, lo que coincide con la prevalencia reportada en la bibliografía mundial para este tipo de insuficiencia cardiaca aguda que varía entre 30 y 50% de los episodios de insuficiencia cardiaca.<sup>6,8</sup>

En los grandes registros americano y europeo los episodios de insuficiencia crónica agudizada fueron más frecuentes (75 y 63% de los casos, respectivamente) que los casos incidentes de insuficiencia cardiaca aguda.<sup>3,5</sup> Por el contrario, en nuestra población 52.2% (n = 35) de los casos de insuficiencia cardiaca aguda correspondieron a casos incidentes de insuficiencia cardiaca y en 47.8% (n = 32) a episodios de insuficiencia cardiaca crónica agudizada. Estos hallazgos podrían explicarse parcialmente por el tipo de población atendida en nuestro hospital, que debido a factores económicos y culturales tienen acceso restringido a los servicios de salud, lo que retrasa el diagnóstico de insuficiencia cardiaca hasta el momento de su agudización.

La incidencia de la lesión renal aguda en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda se sitúa entre 10 y 40% de los casos;<sup>1,9</sup> no obstante, hay estudios que reportan incidencia mayor, incluso, de 72%.<sup>10</sup> Esta amplia variabilidad puede atribuirse, en parte, a los diferentes criterios utilizados para definir lesión renal aguda en cada uno de los estudios.<sup>11,12</sup> En nuestra población, 54% de los pacientes tuvo lesión renal aguda de acuerdo con los criterios AKIN, lo que se encuentra por arriba de la frecuencia reportada por otros investigadores. Damman y colaboradores<sup>11</sup> publicaron recientemente un excelente metanálisis en el que evaluaron el efecto del deterioro previo de la función renal y del empeoramiento de la misma durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Los autores

incluyeron 28 estudios con 49,890 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, con incidencia del empeoramiento de la función renal de 23% de acuerdo con los diferentes criterios diagnósticos utilizados en cada estudio. Esta alta prevalencia de la lesión renal aguda en nuestra población podría explicarse parcialmente por el criterio diagnóstico AKIN de lesión renal aguda utilizado, que requiere tan sólo una elevación de 0.3 mg en la cifra de creatinina sérica para el diagnóstico de lesión renal aguda. Asimismo, también podría explicarse por cuestiones económicas y culturales en nuestra población que limitan y retrasan el acceso a los servicios de salud, lo que se traduce en la atención de episodios de insuficiencia cardiaca aguda más graves y con mayor afectación sistémica, incluido el deterioro de la función renal.

En la bibliografía médica se han descrito diversos factores de riesgo asociados con el deterioro de la función renal durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda, entre los que destacan: edad avanzada, sexo masculino, insuficiencia renal crónica conocida, diabetes mellitus, antecedente de insuficiencia cardiaca, disminución significativa de la presión sistólica, fibrilación auricular, hiponatremia, disfunción diastólica, edema pulmonar, clase funcional NYHA (*New York Heart Association*), administración o dosis de diurético y bloqueadores de canales de calcio.<sup>1,6,11,13</sup>

Los factores de riesgo asociados independientemente con la aparición de lesión renal aguda en nuestra población fueron: la administración de inotrópico durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda con OR de 5.0 (IC95% 0.98-26.6, p = 0.05) y el diagnóstico previo de enfermedad renal crónica con OR de 18 (IC95% 3.6-102.2, p < 0.01). Estos hallazgos correlacionan parcialmente con lo reportado por otros investigadores. En el metanálisis de Damman y su grupo que incluyó 28 estudios con un total

de 49,890 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, los factores de riesgo del empeoramiento de la función renal fueron: el deterioro previo de la función renal con HR (cociente de riesgo) de 2.1 (1.7-2.6,  $p < 0.01$ ), hipertensión arterial con HR de 1.3 (1.08-1.7;  $p < 0.01$ ), diabetes mellitus con HR de 1.2 (1.1-1.6;  $p < 0.01$ ) y la administración de diuréticos con HR de 1.5 (1.07-2.1;  $p < 0.01$ ). Al igual que en el metanálisis de Damman y colaboradores, el deterioro de la función renal previo fue el factor de riesgo más importante de la aparición de lesión renal aguda en nuestra población.<sup>11</sup> En este sentido, la prevalencia de enfermedad renal crónica previa en nuestra población fue de 26.9%, que se encuentra dentro del rango de 20-67% reportado en otros estudios.<sup>3,12</sup> En su metanálisis Damman y colaboradores reportaron prevalencia de 32% de manera global en los pacientes con insuficiencia cardiaca, de 49% en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y de 53% en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.<sup>11</sup>

La administración de inotrópico fue el otro factor de riesgo independientemente asociado con la aparición de lesión renal aguda en nuestra población. Sin embargo, este factor no lo han estudiado y reportado otros investigadores. Esta asociación observada en nuestro estudio podría explicarse por el hecho de que la administración de inotrópico durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda traduce en realidad un episodio de insuficiencia cardiaca aguda más grave, con mayores consecuencias sistémicas que incluyen el deterioro de la función renal.

En nuestra población 50% de los pacientes con lesión renal aguda tuvo recuperación de la función renal. Hace poco se evaluó el efecto de la función renal (deterioro, mejoría), la evolución de la lesión renal aguda (transitoria, persistente) y el contexto en el que aparece la lesión renal aguda (al ingreso, durante el tratamiento, durante el seguimiento crónico) en el pronóstico de los

pacientes con insuficiencia cardiaca aguda; se observó que la aparición de lesión renal aguda en el contexto de síntomas y signos persistentes de congestión pulmonar más hipotensión arterial sistólica se relaciona con peor pronóstico.<sup>14,15</sup> Krishnamoorthy y colaboradores reportaron que la lesión renal aguda persistente se asocia con mayor readmisión hospitalaria por todas las causas y mayor mortalidad a 90 días.<sup>16</sup> La mayor parte de los factores asociados con el deterioro de la función renal como cambios hemodinámicos, de volumen, presión arterial, administración de medicamentos nefrotóxicos, etc. constituyen factores modificables y prevenibles, por lo que, en realidad, el carácter transitorio de un episodio de lesión renal aguda es quizá el reflejo de la intervención y modificación de estos factores. En este sentido, es importante la detección oportuna de estos factores y la intervención temprana en los pacientes con lesión renal aguda a fin de mejorar la evolución del episodio de lesión renal aguda y el pronóstico de los pacientes.

La estancia hospitalaria fue de  $8 \pm 8$  días y la mortalidad de 9% ( $n = 6$ ) en nuestra población; esta última fue ligeramente mayor a lo reportado en los grandes registros de insuficiencia cardiaca americano y europeo con mortalidad de 4 y 7%, respectivamente.<sup>3,5</sup>

Asimismo, la estancia hospitalaria ( $9 \pm 10$  vs  $7 \pm 5$ ,  $p = 0.17$ ) y la mortalidad (11.5 vs 6.5%,  $p = 0.50$ ) fueron mayores en los pacientes con lesión renal aguda vs sin lesión renal aguda, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas debido al bajo poder estadístico de nuestro estudio para valorar estos desenlaces. En este sentido, se ha demostrado contundentemente el efecto negativo del deterioro previo de la función renal y del deterioro de la función renal durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda, que tienen efecto negativo en la estancia hospitalaria con mayores ingresos a la unidad de cuidados intensivos, requerimiento



de ventilación mecánica, aumento de la morbilidad y mortalidad, reingreso hospitalario y necesidad de reanimación cardiopulmonar.<sup>8,17</sup> Asimismo, la lesión renal aguda es un factor de riesgo independiente de mortalidad a un año en pacientes con insuficiencia cardiaca.<sup>5,18</sup> Damman y su grupo reportaron que la mortalidad fue mayor en los pacientes con deterioro previo de la función renal vs sin deterioro de la misma (16 vs 11%) y se asoció con mayor riesgo de muerte con OR de 2.39 (2.2-2.5,  $p < 0.01$ ) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. La mortalidad también fue mayor en los pacientes con deterioro de la función renal durante el episodio de insuficiencia cardiaca aguda vs los pacientes que no lo tuvieron (36 vs 32%) y se asoció con mayor riesgo de muerte con OR de 1.75 (1.4-2.0,  $p < 0.01$ ) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.<sup>11</sup>

En relación con las debilidades de nuestro estudio destaca el reducido tamaño de muestra que nos impide la valoración de desenlaces importantes, como mortalidad y el análisis de subgrupos.

## CONCLUSIÓN

La lesión renal aguda fue una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en nuestra población. Las características clínicas de los pacientes al ingreso hospitalario y la evaluación de las características del episodio de insuficiencia cardiaca aguda pueden ser útiles para la identificación de pacientes con riesgo de lesión renal aguda. El requerimiento de inotrópico, como expresión de la gravedad de la insuficiencia cardiaca y el antecedente de enfermedad renal crónica fueron los factores independientemente asociados con la aparición de lesión renal aguda. Al parecer, el daño renal agudo tuvo efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con mayor estancia hospitalaria y mortalidad, lo que deberá corro-

borarse en una cohorte con mayor número de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardiaca aguda: revisando paradigmas. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:426-35.
2. Vediani V, Vieri L, Carlo Nozzoli. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: Risk factors and prognostic significances. *Int J Nephrol* 2011, Article ID 785974.
3. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005 Feb;149(2):209-16.
4. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Dec;4(12):2013-26.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, et al; The Euro-Heart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003 Mar;24:442-63.
6. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardiaca diastólica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):396-406.
7. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
8. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, et al. Congestive heart failure in subjects with normal *versus* reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999 Jun;33(7):1948-55.
9. Herout PM, Harshaw Q, Phatak H, Saka G, et al. Impact of worsening renal function during hospital admission on resource utilization in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010 Oct 15;106(8):1139-45.
10. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002 Jun;8(3):136-41.
11. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Velthuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014 Feb;35(7):455-69.
12. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *J Am Heart J* 2004 Jul;148(1):43-51.
13. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for de-

- compensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007;27(1):55-62.
14. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010 Jul;16 (7):541-7.
  15. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2015 Apr 1;115(7):932-7.
  16. Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, DeVore AD, et al. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J* 2014 Dec;168(6):891-900.
  17. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality. *Eur Heart J* 2010 Mar;31(6):703-11.
  18. Lassus J, Nieminen M, Peuhkurinen K, Pulkki K, et al. Markers of renal function an acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes o cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010 Nov;31(22):2791-8.

#### 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.



# 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



## Correlación entre hiperfiltración glomerular y proteinuria en pacientes fumadores de mediana edad sin otras comorbilidades

Piña-Gorráez JR<sup>1</sup>, García-López VH<sup>3</sup>, Elizalde-Barrera CI<sup>2</sup>, Arias-Sánchez B<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** En México los reportes mencionan entre 114 y 122 decesos diarios asociados con el tabaquismo. En 2011, Hallan y Orth publicaron los resultados de un seguimiento a 10 años de más de 65,000 participantes, concluyeron que el riesgo de insuficiencia renal es tres a cuatro veces mayor en fumadores que en no fumadores.

**OBJETIVO:** Demostrar que el consumo del tabaco en pacientes sin comorbilidades puede favorecer la hiperfiltración glomerular, aumentando así el riesgo de enfermedad renal crónica.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio transversal analítico, prospectivo, efectuado con pacientes del Hospital General Xoco, que se dividieron en dos grupos. Se tomaron muestras de sangre para obtener las concentraciones séricas de creatinina y urea; con las fórmulas MDRD y CKD EPI se estimó la tasa de filtración glomerular. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V21.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 152 pacientes. La mayoría de la población fumadora tenía dependencia alta con 20 casos y prevalencia de 27%, con valor de  $p = 0.023$  para la tasa de filtración glomerular por la fórmula MDRD y  $p = 0.006$  por CKD-EPI, con diferencias estadísticamente significativas. Se demostró una correlación positiva estadísticamente significativa ( $r = 0.413$ ,  $p < 0.01$ ) entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular medida por MDRD. De igual manera, se encontró correlación positiva estadísticamente significativa ( $r = 0.238$ ,  $p = 0.041$ ) entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular medida por CKD-EPI.

**CONCLUSIÓN:** El tabaquismo condiciona mayor hiperfiltración glomerular en comparación con los no fumadores; esta relación es dosis-dependiente.

**PALABRAS CLAVE:** Tabaquismo; proteinuria.

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

<sup>2</sup> Adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Tláhuac, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Adscrita a Consulta Externa, Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar Núm. 5 IMSS, Ciudad de México.

**Recibido:** 28 de julio 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. José Roberto Piña Gorráez  
gorraez@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Piña-Gorráez JR, García-López VH, Elizalde-Barrera CI, Arias-Sánchez B. Correlación entre hiperfiltración glomerular y proteinuria en pacientes fumadores de mediana edad sin otras comorbilidades. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):29-37.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1545>

Med Int Méx. 2018 January;34(1):29-37.

## Correlation between glomerular hyperfiltration and proteinuria in medium age smoking patients with no other comorbidities.

Piña-Gorráez JR<sup>1</sup>, García-López VH<sup>3</sup>, Elizalde-Barrera CI<sup>2</sup>, Arias-Sánchez B<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** In Mexico the reports mention between 114 and 122 daily deaths associated with smoking. In 2011, Hallan and Orth published the results of a 10-year follow-up of more than 65,000 participants, concluding that the risk of developing renal failure is 3 to 4 times higher in smokers than in non-smokers.

**OBJECTIVE:** To demonstrate how the use of tobacco in patients without comorbidities may favor glomerular hyperfiltration, thus increasing the risk of chronic kidney disease.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional, analytical, prospective study was conducted with patients from the Xoco General Hospital, Mexico City; they were divided into 2 groups. Blood samples were taken to obtain the serum creatinine and urea values, using the MDRD and CKD formulas. EPI estimated the glomerular filtration rate. Statistical analysis was performed with the SPSS V21 program.

**RESULTS:** There were included 152 patients. Majority of the smoking population had high dependence with 20 cases and a prevalence of 27%. With a value of  $p = 0.023$  for glomerular filtration rate (GFR) by MDRD and  $p = 0.006$  for CKD-EPI. They had statistically significant differences. A statistically significant positive correlation ( $r = 0.413$ ,  $p < 0.01$ ) between the smoking index and the GFR measured by MDRD was demonstrated in this study. Statistically significant positive correlation ( $r = 0.238$ ,  $p = 0.041$ ) was also found between smoking index and GFR measured by CKD-EPI.

**CONCLUSION:** Smoking causes high glomerular hyperfiltration compared to not-smoking subjects; this relation is dosis-dependent.

**KEYWORDS:** Smoking; Proteinuria.

### ANTECEDENTES

De todos los problemas emergentes de salud pública, el tabaquismo ocupa un lugar especial, se

trata de una adicción que durante mucho tiempo fue socialmente tolerada. Hoy existe evidencia científica que demuestra los graves daños a la salud que produce, no sólo a quienes fuman, sino



también a los que de manera involuntaria se ven expuestos al humo del tabaco. En nuestro país hay 13 millones de fumadores, cifra en sí alarmante, pero si añadimos a los fumadores involuntarios o pasivos, resulta que 48 millones de personas, es decir, la mitad de la población mexicana, está expuesta a los daños producidos por el tabaco.<sup>1</sup> El tabaquismo reduce la salud y productividad de sus consumidores, pues sus efectos nocivos se expresan justamente en el periodo más productivo de la vida, es decir, la edad adulta.

En nuestro país los reportes mencionan entre 114 y 122 decesos diarios causados por el tabaquismo;<sup>1</sup> aproximadamente 44,000 al año y de persistir los patrones de consumo actuales, cada vez serán más las personas que mueren por causas asociadas con el consumo de tabaco, se perderá un número mayor de años de vida saludable y se estima que los altos costos actuales a la salud y la economía del país podrán rebasar los presupuestos destinados a las instituciones de salud.<sup>2,3</sup>

La nicotina se absorbe con facilidad por la piel, las mucosas y los pulmones; la forma más frecuente de administración de esta sustancia es fumada, pues a través de la absorción por los bronquios alcanza concentraciones plasmáticas suficientes para atravesar la barrera hematoencefálica, llegando a la vía dopaminérgica en el sistema nervioso central en pocos segundos, lo que proporciona efectos rápidos y placenteros.<sup>4</sup> Esta vía de administración produce efectos casi inmediatos al fumador, en un lapso de apenas siete segundos lo hace sentir alerta; de manera simultánea, experimenta cierta relajación muscular, por la activación del sistema de recompensa del núcleo accumbens, produciendo concentraciones séricas de glucosa, liberación de catecolaminas y de adrenalina.<sup>4,5</sup>

Múltiples estudios en diversos países reportan aumento en las tasas de consumo de tabaco,

particularmente en adolescentes y mujeres, así como disminución en la edad de inicio de la conducta de fumar. La Organización Mundial de Salud (OMS) indica que el hábito de fumar cigarrillos es causa directa o indirecta de cerca de 8242 muertes por día y de cuatro millones al año en el mundo, de las que la tercera parte ocurre en países en vías de desarrollo.<sup>4</sup> Las tendencias actuales indican que para el año 2020 más de 10 millones de personas morirán a causa del tabaco, la mitad de ellas durante la madurez productiva, con pérdida individual de 10 a 20 años de vida, para el año 2030, 7 de cada 10 de las defunciones ocurrirán en países en vías de desarrollo.<sup>4,6</sup>

Taal y colaboradores<sup>7</sup> elaboraron una teoría que trataba de explicar la progresión hacia la insuficiencia terminal que la mayor parte de las enfermedades renales muestran. Se había demostrado que tras la extirpación amplia de masa renal (3/4 o 5/6 partes) se observaba proteinuria, azoemia progresiva y lesiones de glomeruloesclerosis en los glomérulos remanentes.<sup>8</sup> Con ratas Munich Wistar a las que se había nefrectomizado un riñón e infartado 5/6 partes del contralateral, el grupo de Brenner estudió mediante micropunción los cambios hemodinámicos que se producían en los glomérulos remanentes. A la semana de la reducción de masa renal se observaba incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, junto con incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular.

Diversos estudios de este grupo y de otros confirmaron las alteraciones hemodinámicas referidas, que iban seguidas de profundas alteraciones en la estructura normal de los glomérulos: a) vacuolización de las células epiteliales, con despegamiento de la membrana basal; b) proliferación de células y matriz mesangiales; c) cambios estructurales en células endoteliales y, finalmente, d) glomeruloesclerosis progresiva.

Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), factor derivado de las plaquetas (PDGF), aumentan su producción y actividad tras la reducción de masa renal. De ellos, el TGF- $\beta$  tiene particular trascendencia patogénica debido a su potente efecto estimulador de la fibrosis-esclerosis glomerular e intersticial. El TGF- $\beta$  estimula la síntesis de todas las proteínas de matriz extracelular, a la vez que disminuye la lisis de las mismas a través de la disminución de proteasas y el incremento en la producción de inhibidores de las proteasas.<sup>9</sup> De manera paralela, estimula la producción local de diversas integrinas y TGF- $\beta$ , con lo que se establece un círculo vicioso que conduce a la esclerosis tisular progresiva. El papel cicatrizador de TGF- $\beta$ , fisiológico en condiciones de daño tisular local, ha demostrado relevancia patogénica en diversas enfermedades renales: glomerulonefritis de diferente causa, nefropatía diabética, modelos de ablación renal o rechazo crónico del trasplante renal.<sup>10</sup>

Las bases moleculares que rigen la hipertrofia glomerular posablación comienzan a ser estudiadas mediante el análisis de la expresión genética en este modelo. El ciclo celular, desde fases de reposo (G0) a las de proliferación (G1-S-G2-mitosis), está regulado por un complejo sistema en el que las cinasas ciclina dependientes (CDK) y sus inhibidores específicos juegan un papel trascendental. El TGF- $\beta$  bloquea la activación de cinasas (ciclina E) necesarias para que la célula, una vez activada, pase de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. De esta forma la célula permanece bloqueada en la fase G1 tardía, hipertrofiada, sin pasar a estadios de proliferación. De gran importancia en esta capacidad de bloqueo del TGF- $\beta$  son diversos inhibidores específicos de las cinasas celulares, en particular el p21 y el p27. La manipulación genética de la expresión/síntesis del TGF- $\beta$ , o la de inhibidores de cinasas (p21, p27) pone de manifiesto la trascendencia de estos mediadores:

así, el daño glomerular e intersticial de los modelos de ablación renal se ve contrarrestado en animales con anulación funcional de p2148, o con la administración de anticuerpos anti-TGF- $\beta$  o de decorin, un proteoglicano de efectos opuestos al TGF- $\beta$ .<sup>8,9,11</sup>

Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de los mencionados factores en gran parte son desconocidos, pero comienzan a descubrirse vías de conexión. Por una parte, las células del epitelio tubular proximal muestran en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja escapar al perder su capacidad de selección. También se ha comprobado que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos a través del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B). La importancia de este factor de transcripción está demostrada en estudios que bloquean su producción con agentes específicos: con esta vía de activación bloqueada, la proteinuria inducida por adriamicina no se acompaña de la esperada inflamación y fibrosis túbulo intersticial.<sup>8,12</sup>

Podemos dividir los mecanismos del daño renal inducido por tabaco en hemodinámicos y no hemodinámicos. Entre los primeros debemos considerar los cambios en la hemodinamia sistémica y en la hemodinamia renal:<sup>9</sup>

- a. Aumento de la presión arterial (entre 3 y 12 mmHg en la presión arterial media) con alteración de su ritmo circadiano, efectos mediados por activación simpática y liberación de vasopresina.
- b. Aumento de la resistencia vascular renal con caída del flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, efecto anulado por  $\beta$ -bloqueadores e inhibidores ACE, por lo que se presume es mediado por el sistema renina-angiotensina.



- c. Hipertensión del capilar glomerular: observable en pacientes con enfermedad renal como consecuencia de la pérdida de la capacidad de autorregulación del riñón.

En personas sanas, la vasoconstricción renal inducida por tabaco es un mecanismo “fisiológico” que protege al glomérulo del aumento de la presión arterial sistémica.

Entre los no hemodinámicos mencionamos:<sup>9,11</sup>

- a. Activación de factores de crecimiento (angiotensina II, endotelina y TGF- $\beta$ 1) mediada por estimulación de receptores nicotínicos de acetilcolina presentes en las células mesangiales, que lleva a la hipertrofia glomerular y posteriormente a la progresión de la insuficiencia renal crónica.<sup>13,14</sup>
- b. Daño de células endoteliales: el número de células endoteliales descamadas a la circulación aumenta significativamente luego de fumar sólo un cigarrillo. El tabaco inhibe la vasodilatación inducida por óxido nítrico, lo que juega un papel decisivo en el incremento del tono vascular renal, promueve la proliferación de células musculares lisas vasculares y la proliferación mesangial. El riesgo aterogénico pareciera ser excesivamente alto en pacientes homocigotos para el gen de la sintetasa 4a de óxido nítrico endotelial. Este genotipo predispone a disfunción endotelial y se asocia con riesgo coronario aumentado en fumadores.<sup>11</sup>
- c. Toxicidad tubular: el humo del tabaco contiene cantidades significativas de cadmio y plomo que se acumulan en el parénquima renal más que en ningún otro órgano, induciendo disfunción tubular con aumentada excreción de NAG (N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa) y alteración del sistema de transporte de cationes orgánicos.

- d. Secreción aumentada de vasopresina, que se ha propuesto como factor de progresión de la insuficiencia renal crónica.
- e. Incremento de agregación plaquetaria porque las plaquetas de los fumadores son más “activas”, lo que induce un estado trombogénico.<sup>15</sup>
- f. Metabolismo alterado de lipoproteínas y glucosaminoglucanos con mayor prevalencia de dislipidemia entre fumadores.
- g. Estrés oxidativo: evidenciable por la extrusión del glutatión de las células endoteliales y la activación del cortocircuito de la hexosa monofosfato, necesario para mantener el glutatión reducido.
- h. Aumentada resistencia a la insulina: fumar aumenta el riesgo de diabetes y glucemia alterada en ayunas.

A partir de 1997 y casi 20 años después de la primera evidencia de nefrotoxicidad por tabaco, se publicó en la sección “Perspectivas en Nefrología Clínica” de *Kidney International*, un artículo emblemático titulado “El riesgo renal de fumar”,<sup>4</sup> en el que se hace un claro análisis de la magnitud del problema: microalbuminuria e hiperfiltración en fumadores “sanos”; acelera la progresión de la nefropatía diabética, de la nefropatía hipertensiva y de cualquier enfermedad renal; induce la estenosis arterial renal y la nefropatía isquémica; reduce la supervivencia de injertos renales; induce carcinoma renal y de vías urinarias y aumenta el riesgo cardiovascular de la enfermedad renal crónica.

En fumadores, el riesgo relativo del aumento de 0.3 mg/dL en la creatinina sérica al cabo de tres años se incrementó 31%. El correspondiente incremento por el aumento de 10 mmHg en la presión arterial fue de “sólo” 16%.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la relación entre el fenómeno de hiperfiltración glomerular y proteinuria con el antecedente de tabaquismo en pacientes de mediana edad sin comorbilidades ni enfermedad renal.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, prospectivo, en el que se incluyeron pacientes entre 18 y 45 años de edad de uno y otro sexo, fumadores activos y no fumadores, sin antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia o nefropatía, con índice de masa corporal 18 a 25 kg/m<sup>2</sup>. De éstos se seleccionaron 152 pacientes del Hospital General Xoco y se dividieron en dos grupos: el primero estaba constituido por pacientes fumadores y el segundo por pacientes no fumadores; ambos debían aceptar participar en el estudio y cumplir los criterios de inclusión. Al grupo de pacientes fumadores se les realizó la prueba de Fagerström para determinar su grado de dependencia al tabaco. Posteriormente se les tomaron muestras de sangre a los pacientes con ayuno no menor de 8 horas y no mayor de 12 horas, se analizaron en el laboratorio del Hospital General Xoco, para obtener las concentraciones séricas de creatinina y urea mediante fotometría con el equipo UniCel® DXC 608, posteriormente con las fórmulas MDRD y CKD-EPI<sub>15</sub> para estimar la tasa de filtración glomerular. Se consideró hiperfiltración glomerular cuando el resultado fue mayor de 135 mL/min/SC. Se tomó una muestra de orina aleatoria de cada paciente, que fue analizada en el Hospital General Xoco para obtener los valores de proteínas cuantitativos en orina con el equipo Arkray®. Se consideró proteinuria cuando los valores fueron mayores de 30 mg/dL. En la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión para variables cuantitativas (desviación estándar y variancia). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSSV21, en cuanto a la estadística inferencial, se utilizó

el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación de variables cuantitativas, así como su coeficiente de determinación. Se esquematisó la correlación por medio de una gráfica de dispersión. La comparación de medianas para variables cuantitativas de muestras independientes se efectuó con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la siguiente fórmula:

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

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

p = prevalencia poblacional (16% lesión renal por tóxicos)<sup>17</sup>

Z<sub>α/2</sub> = desviación estándar a usar

d = diferencia entre valor esperado (0.16) y error aceptable (0.2)

n = 318

N corregida

$$= \frac{318}{1+(318/100)} = \frac{318}{4.18} = 76 \text{ expedientes}$$

## RESULTADOS

Se incluyeron 76 pacientes fumadores activos de los que la mayoría era del género masculino con prevalencia de 76% y 76 pacientes no fumadores de los que la mayoría también fue del sexo masculino con prevalencia de 58%. No se incluyeron en el estudio paciente renales o con



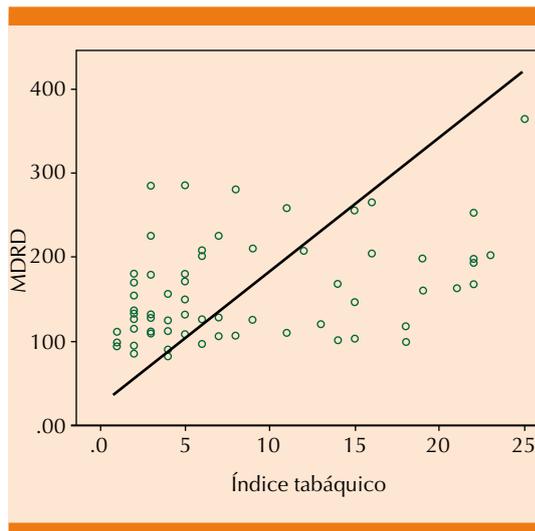
alguna otra comorbilidad, los seleccionados tenían función renal conservada con promedio de concentración de creatinina de 0.65 mg/dL. Respecto de las cifras de glucemia se encontró media de 84.9 mg/dL, incluso el índice de masa corporal se encontró dentro de parámetros normales con media de 22.59, con lo que se evitó que posibles comorbilidades pudieran sesgar el estudio. A los pacientes fumadores se les realizó la prueba de Fagerström para evaluar el apego al hábito tabáquico. Se encontró que la mayoría de la población (n = 33) tenía dependencia baja con prevalencia de 43%, seguido por 23 casos con dependencia moderada con prevalencia de 30% y en tercer lugar dependencia alta con 20 casos y prevalencia de 27%. Se calculó el índice tabáquico a los pacientes, así como la tasa de filtrado glomerular (TFG) por medio de MDRD y CKD-EPI. Con el coeficiente de correlación de Pearson en los pacientes fumadores se determinó la correlación entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular. En el **Cuadro 1** y **Figura 1** se muestra la correlación entre la tasa de filtración glomerular por MDRD y el índice tabáquico con valor de  $r = 0.413$  y valor de  $p < 0.01$ .

De igual manera, se determinó la correlación entre la tasa de filtración glomerular por CKD-EPI y el índice tabáquico con valor de  $r = 0.238$  y valor de  $p = 0.041$  (**Cuadro 2** y **Figura 2**).

Se incluyó un grupo de pacientes no fumadores y se comparó la tasa de filtración glomerular

**Cuadro 1.** Correlación de Pearson entre la tasa de filtración glomerular por MDRD y el índice tabáquico

		Índice tabáquico	MDRD
Índice tabáquico	Correlación de Pearson	1	0.413
	Sig. (bilateral)		0.0001
	N	76	76
MDRD	Correlación de Pearson	0.413	1
	Sig. (bilateral)	0.001	
	N	76	76



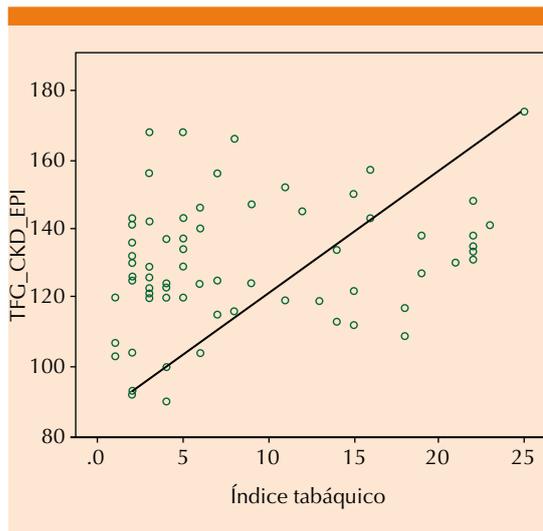
**Figura 1.** Gráfica de dispersión de la correlación entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular por MDRD.

**Cuadro 2.** Correlación de Pearson entre la tasa de filtración glomerular por CKD-EPI y el índice tabáquico

		Índice tabáquico	CKD-EPI
Índice tabáquico	Correlación de Pearson	1	0.238
	Sig. (bilateral)		0.041
	N	76	76
CKD-EPI	Correlación de Pearson	0.238	1
	Sig. (bilateral)	0.41	
	N	76	76

medida por ambos métodos (MDRD y CKD-EPI) entre el grupo de fumadores y el grupo de no fumadores (**Cuadro 3**).

Se utilizó U de Mann-Whitney en función de la distribución de las variables para realizar la comparación de medianas de tasa de filtración glomerular entre ambos grupos (fumadores vs no fumadores). Con valor de  $p = 0.023$  para la tasa de filtración glomerular por MDRD y  $p = 0.006$  por CKD-EPI, con diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 2.** Gráfica de dispersión de la correlación entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular por CKD-EPI.

**Cuadro 3.** Media de la tasa de filtración glomerular por MDRD y por CKD-EPI entre ambos grupos

		Núm.	Media	Desviación estándar
MDRD	Presente	76	159.51	58.08
	Ausente	76	135	37.04
CKD-EPI	Presente	76	130	17.60
	Ausente	76	122	15.57

**DISCUSIÓN**

Los resultados encontrados en nuestro estudio de investigación toman relevancia si consideramos que en ausencia de enfermedad renal, diabetes, hipertensión, incluso dislipidemia u obesidad, también se alcanza a distinguir una relación entre el consumo de tabaco y el aumento del filtrado glomerular en población joven (promedio de edad de 26 años), este aumento de la tasa de filtración glomerular definido en la bibliografía como hiperfiltración glomerular es un predictor o fase inicial del deterioro en la función renal.

De esta manera, el daño endotelial derivado del consumo de tabaco no sólo tendría implicaciones directas en cardiopatías o neumopatías, porque el daño ejercido por el consumo crónico ocurre sobre todo en el sistema vascular, incluido también el deterioro de la función renal, aun en ausencia de trastornos metabólicos o hemodinámicos previos.

Debe advertirse a la población en general de las posibles complicaciones renales del inicio del consumo de tabaco debido a que éstas han ido en aumento en las últimas décadas en la población mexicana, lo que incrementa los costos del tratamiento médico y hospitalario. En la población con tabaquismo activo y como parte de su abordaje médico deben implementarse estrategias de detección oportuna de hiperfiltración glomerular con el objetivo de limitar la posible progresión hacia enfermedad renal establecida aun en ausencia de nefropatía diabética o hipertensiva; de igual manera, en nuestro estudio pudo demostrarse la ausencia de proteinuria en los pacientes estudiados con hiperfiltración glomerular, lo que podría ser un foco amarillo para la prevención de la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes que están en alto riesgo de progresión.

Entre las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar el que se haya realizado en una sola unidad hospitalaria, así como el diseño de tipo retrospectivo, lo que nos impidió tener mayor control sobre las variables utilizadas en el estudio.

**CONCLUSIONES**

Se demostró en este estudio una correlación positiva estadísticamente significativa ( $r = 0.413$ ,  $p < 0.01$ ) entre el índice tabáquico y la tasa de filtración glomerular medida por MDRD. De igual manera, se encontró correlación positiva estadísticamente significativa ( $r = 0.238$ ,  $p = 0.041$ ) entre el índice tabáquico y la tasa



de filtración glomerular medida por CKD-EPI, lo que indica que a mayor índice tabáquico hay mayor hiperfiltración glomerular en los pacientes. Por tanto, se concluye que el tabaquismo condiciona mayor hiperfiltración glomerular en comparación con los no fumadores y que esta relación es dosis-dependiente, debido a que al detectar correlación positiva significativa queda claro que a medida que aumenta el consumo de tabaco aumenta también la filtración glomerular.

## REFERENCIAS

1. Rivero S, Cortés R, Arriaga Z. Encuesta de Tabaquismo en jóvenes en México. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2009.
2. Franco F, Tirado L, Venado A, Moreno J y col. Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Salud Pub Mex* 2011;53:SS506-515.
3. Arreola J, Rincón R, Cruz C, Belmont T. Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Revista Nefrología* 2014;34:591-598.
4. Stephan R, Eberhard R, Schrier R. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-1677.
5. Halimi J, Giraudeau B, Caces E, Nivet H, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000;58:1285-1292.
6. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009;32:214-219.
7. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(11):1216-9. doi: 10.1038/ki.2008.36. Epub 2008 Mar 5. Review
8. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013;4:516-523.
9. Elihimas Júnior UF, Elihimas HC, Lemos VM, Leão Mde A, Sá MP, França EE, et al. Smoking as risk factor for chronic kidney disease: systematic review. *J Bras Nephrol* 2014;36:519-528.
10. Satirapoj B, Adler SG. Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2014;3:121-131.
11. Jain G, Jaimes EA. Nicotine signaling and progression of chronic kidney disease in smokers. *Biochem Pharmacol* 2013;8:1215-23.
12. Zeng J, Yang S, Wu L. Prevalence of passive smoking in the community population aged 15 years and older in China: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2017;6(4):5-11.
13. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Inv* 2017;8:6-18.
14. Sheen YJ, Sheu WH. Risks of rapid decline renal function in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;6:835-836.
15. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol* 2014;18:3997-4012.
16. Lunyera J, Mohottige D, Von Isenburg M. CKD of uncertain etiology: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;3:379-385.
17. Morales J. Drogas nefrotóxicas. *Revista Médica Clínica Condes* 2010;3:623-624.

# 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.**

1932 **85** 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
**Italmex**  
P H A R M A



## Lactato sérico como factor predictivo de mortalidad en pacientes con sangrado del tubo digestivo alto

Madrigal-Garibay JI<sup>1</sup>, Lozada-Pérez CA<sup>3</sup>, Melchor-López A<sup>3</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Martínez-Nava GA<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** Según el reporte de *Upper Gastrointestinal Bleeding de Gastroenterology Clinics of North America*, en 2008 se registraron 863,000 admisiones hospitalarias por hemorragia gastrointestinal, con mortalidad reportada de 15 a 20%. En México la mortalidad por sangrado del tubo digestivo alto es de 8.5%, pero aumenta hasta 63% cuando coexiste con otras enfermedades. El lactato se ha validado para el pronóstico de mortalidad en distintas áreas.

**OBJETIVO:** Determinar la utilidad del lactato como pronóstico de mortalidad en pacientes con sangrado del tubo digestivo alto.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de cohorte retrospectivo, ambisectivo, observacional, analítico y unicéntrico, en el que de 2015 a 2016 se midió el lactato de pacientes admitidos por sangrado del tubo digestivo alto al momento del ingreso a la sala de urgencias del Hospital General Xoco, Ciudad de México; posteriormente se correlacionó con el diagnóstico de egreso, se buscó correlación entre sangrado del tubo digestivo alto y egreso por defunción. Se evaluaron como objetivos secundarios la relación entre lactato y hemoderivados transfundidos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 30 pacientes. La media de lactato en hombres fue de  $5.33 \pm 0.53$  mmol/L y en mujeres fue de  $1.2 \pm 3.84$  mmol/L con  $p < 0.01$ . El tiempo de hospitalización fue de  $6.43 \pm 5.13$  días. El análisis de supervivencia tomó como referencia la media de lactato de 4.78; 29 pacientes egresaron por mejoría, mientras que un paciente falleció sin encontrar relación entre las concentraciones de lactato y defunción como diagnóstico de egreso; sin embargo, no encontramos relación estadísticamente significativa.

**CONCLUSIONES:** Tras realizar el análisis de nuestra población no encontramos una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de lactato a 4.78 mmol/L y la mortalidad. Se buscó también asociación entre las concentraciones de lactato y las complicaciones durante el internamiento; sin embargo, esto tampoco tuvo relación significativa. A pesar de los resultados obtenidos, consideramos que es necesario replantear el estudio con un enfoque distinto ajustando las características de población y el tamaño de la misma con el fin de aportar datos definitivos respecto a este biomarcador.

**PALABRAS CLAVE:** Ácido láctico.

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

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

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

<sup>4</sup> Doctora en Ciencias, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 22 de agosto 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. Germán Vargas Ayala  
todashi1010@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Madrigal-Garibay JI, Lozada-Pérez CA, Melchor-López A, Vargas-Ayala G, Martínez-Nava GA. Lactato sérico como factor predictivo de mortalidad en sangrado del tubo digestivo alto. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):38-45.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1597>



Med Int Méx. 2018 January;34(1):38-45.

## Serum lactate as predictive factor of mortality in upper digestive tract bleeding.

Madrigal-Garibay JI<sup>1</sup>, Lozada-Pérez CA<sup>3</sup>, Melchor-López A<sup>3</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Martínez-Nava GA<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** According to Upper Gastrointestinal Bleeding of Gastroenterology Clinics of North America, in 2008 there were 863,000 hospital admissions for gastrointestinal bleeding, with reported mortality of 15-20%. In Mexico, mortality from upper digestive tract bleeding represents 8.5%, but increases up to 63% when it coexists with other diseases. Lactate has been validated for the prognosis of mortality in different areas.

**OBJECTIVE:** To determine the usefulness of lactate as prognosis factor of mortality in upper digestive tract bleeding.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, ambilective, observational, analytical and unicenter cohort study was done measuring lactate in patients admitted for upper digestive tract bleeding at admission to the emergency room of Hospital General Xoco, Mexico City, from 2015 to 2016 later it was correlated with the diagnosis of discharge, seeking a correlation between upper digestive tract bleeding and discharge due to death. Lactate ratio and blood products transfused were evaluated as secondary objectives.

**RESULTS:** There were included 30 patients. The mean lactate in men was  $5.33 \pm 0.53$  mmol/L and in women were  $1.2 \pm 3.84$  mmol/L with a  $p < 0.01$ . The hospitalization time was  $6.43 \pm 5.13$  days. The survival analysis was based on the mean lactate of 4.78; 29 patients graduated for improvement, while one patient died without finding a relation between lactate and death levels as a diagnosis of discharge; however, we did not find statistically significant relationship.

**CONCLUSION:** After analyzing our population we did not find a statistically significant relation between lactate levels at 4.78 mmol/L and mortality. We also looked for an association between lactate levels and complications during hospitalization; however, this either had significant relation. Despite of the obtained results, it is necessary to reconsider the study with a different approach adjusting the population characteristics and its size in order to obtain definitive data about this biomarker.

**KEYWORDS:** Lactid acid.

## ANTECEDENTES

Según el reporte de *Upper Gastrointestinal Bleeding* de *Gastroenterology Clinics of North America*, en 2008 se registraron 863,000 admisiones hospitalarias por hemorragia gastrointestinal, cuya estancia media de hospitalización fue de 4.5 días por paciente, con gasto promedio de hospitalización de 26,210 dólares por paciente, con mortalidad reportada de 15 a 20%.<sup>1</sup> Según El-Kersh, el sangrado del tubo digestivo alto en Estados Unidos representa aproximadamente 400,000 casos por año, con mortalidad estimada de 6 a 10%.<sup>2</sup> Entre los ingresos hospitalarios por sangrado del tubo digestivo la mortalidad es aún mayor en los que requieren ingreso a las unidades de cuidado intensivo.

Existen varios métodos para la estratificación de la severidad, así como escalas de pronóstico que evalúan el riesgo de mortalidad, el riesgo de resangrado en los pacientes con sangrado del tubo digestivo, entre ellos el modelo de Glasgow-Blatchford que ayuda a estratificar a los pacientes en cuanto a riesgo bajo o alto para el tratamiento intrahospitalario o ambulatorio; el modelo de Rockall que clasifica al paciente en riesgo de resangrado y muerte; sin embargo, requiere endoscopia para alcanzar mayor fiabilidad; además, existe el modelo de APACHE II; no obstante, requiere múltiples factores para su cálculo.<sup>3</sup>

Múltiples estudios han utilizado el lactato para predecir la severidad de un cuadro clínico, envenenamiento, sepsis, trauma, cáncer, incluso en pacientes pediátricos,<sup>4</sup> por lo que el uso de lactato resulta una opción rápida y, por lo general, fácilmente medible y accesible.<sup>5,6</sup>

### Uso del lactato como predictor de mortalidad

El lactato se ha validado en la investigación en trauma, sepsis, en la evaluación inicial de la he-

morragia aguda en los servicios de urgencias y en cuidados intensivos; desde los estudios de El-Kersh y colaboradores<sup>2</sup> se demostró que el lactato inicial al ingreso del paciente se correlacionaba con alta sensibilidad, pero baja especificidad con el pronóstico, con una concentración de lactato promedio de 2 mmol en pacientes supervivientes y media de 8.8 mmol en los pacientes que no supervivieron a la hospitalización en ese evento. Shah y colaboradores<sup>3</sup> describieron un riesgo 6.4 veces mayor en los pacientes con lactato mayor a 4 mmol/L, así como eventos de hipotensión asociados en pacientes con lactato mayor a 2.5 mmol/L en las primeras 24 horas tras el ingreso, estos datos tuvieron especificidad de 90% y valor predictivo negativo de 84%.<sup>7,8</sup> Lo anterior también lo corroboraron Okorie y Dellinger,<sup>9</sup> quienes tras realizar una revisión de las concentraciones de lactato de 1100 pacientes atendidos en una sala de urgencias encontraron cifras similares a las encontradas en estudios previos, lo que refuerza la evidencia de que las concentraciones de lactato se asocian, después de cierta cifra, con la mortalidad de los pacientes hospitalizados.<sup>9</sup>

Algunas enfermedades pueden incrementar las concentraciones de lactato debido a su efecto en el organismo, ya sea aumentando el metabolismo, el recambio tisular o las demandas de oxígeno, incluso limitando el acceso a los múltiples sustratos necesarios para la homeostasia.

Singer y colaboradores<sup>10</sup> encontraron relación directa entre la mortalidad y las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis, destaca el hecho de que algunos pacientes no mostraban datos clínicos de gravedad; sin embargo, al medir las concentraciones de lactato, éstos mostraban una concentración anormalmente elevada (> 2 mmol/L), lo que se correlacionó con el pronóstico. En otro estudio realizado en la universidad de Pensilvania, en el que se revisaron las concentraciones de lactato en pacientes adultos



mayores, se encontró que el lactato se asocia con concentraciones más altas de mortalidad, aun cuando al ingreso los pacientes no mostraban algún foco séptico. En este estudio, se encontró relación lineal entre el aumento del lactato sérico y el riesgo incrementado de muerte durante la hospitalización en ancianos mayores.<sup>11</sup>

### **Depuración de lactato como marcador pronóstico de mortalidad de cualquier origen en pacientes hospitalizados**

Un biomarcador se define como un elemento característico que puede ser objetivamente medido y cuya evaluación constituye un indicador de los procesos biológicos normales y, en consecuencia, también de los patológicos o, bien, como marcador de la respuesta a alguna intervención clínica.<sup>9</sup>

En la opinión de Ducrocq,<sup>12</sup> quien a su vez se basa en los estudios realizados por otros investigadores, como Levarut, la depuración de lactato es un marcador sumamente importante en pacientes graves y la hiperlactatemia no es secundaria a la elevada producción de lactato, sino al descenso en la depuración del mismo, lo que refleja un desequilibrio metabólico entre su producción y su depuración, lo que es producto de la alteración metabólica subyacente, esta alteración, como puede inferirse, es susceptible de tener diversas causas.

De lo observado en varios estudios,<sup>4,10,13,14</sup> las concentraciones elevadas de lactato en sangre se asocian con mortalidad, sin importar el mecanismo de producción; la hiperlactatemia y especialmente la incapacidad para su eliminación efectiva en las siguientes cuatro horas tras el inicio del tratamiento específico de la causa. Se ha observado que en pacientes en quienes las concentraciones de lactato disminuyen en este lapso tienen menor mortalidad, independientemente de la enfermedad tras la hiperlactatemia.

### **Epidemiología**

En México la mortalidad secundaria al sangrado del tubo digestivo alto es de alrededor de 8.5%, pero se desconoce el efecto en los distintos grupos etarios, aunque es de esperarse que su aumento sea proporcional a la edad del paciente. Se ha observado que la mortalidad aumenta hasta 63% cuando coexiste con otras enfermedades, como lesión renal aguda, úlcera péptica, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardiaca.<sup>15</sup> Sin embargo, se ha reportado que la ruptura de un paquete variceal del esófago es la causa más habitual, secundaria a la hipertensión portal, causada por la cirrosis hepática. Aunque las úlceras duodenal y gástrica representan 8 y 15% de los casos, el sangrado activo se detecta en 41% de las endoscopias realizadas en las primeras 12 horas y en 29.4% de las efectuadas en las 12 horas posteriores, sin encontrar ventaja en la mortalidad tras la detección del sangrado en endoscopias realizadas en las primeras 3 a 6 horas.

### **Escalas de pronóstico de sangrado del tubo digestivo alto**

Debido a la alta mortalidad de los pacientes con sangrado del tubo digestivo, desde tiempo atrás se buscaron herramientas capaces de predecir la evolución inadecuada de los pacientes. En la actualidad estas escalas son las más socorridas porque permiten predecir la evolución del paciente a su ingreso a hospitalización, así como las posibles complicaciones como resangrado o muerte. Hasta el momento las escalas de pronóstico mayormente utilizadas son las escalas de Rockall y de Blatchford, ambas han demostrado utilidad; sin embargo, para su utilización se requieren múltiples factores de los que puede no disponerse al ingreso del paciente.

Debido a que hasta el momento no se cuenta con una herramienta de pronóstico para los pacientes

con sangrado del tubo digestivo que sea de fácil acceso y económicamente viable, el lactato, tomando como sustento los múltiples estudios en los que se le relaciona con el pronóstico de mortalidad en muchos escenarios clínicos, surge como una opción viable para la predicción de la mortalidad en los pacientes con sangrado del tubo digestivo alto.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectivo, ambilectivo, observacional, analítico y unicéntrico, efectuado de 2015 a 2016. Se incluyeron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, Ciudad de México, con diagnóstico de sangrado del tubo digestivo alto, a quienes a su ingreso se les midió el lactato sérico, posteriormente se evaluó el diagnóstico de egreso con insistencia en la mortalidad relacionada con las concentraciones de lactato, así como las complicaciones y días de hospitalización.

Se incluyeron pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de sangrado del tubo digestivo alto, independientemente de la causa del mismo, edad mayor de 18 años y que previamente hubieran dado consentimiento, o su familiar responsable, para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de sangrado del tubo digestivo alto que se negaron a participar en el estudio y a los pacientes sin determinación de concentraciones de lactato. Se eliminaron del estudio los pacientes que, a pesar de reunir las características e inicialmente dado consentimiento, egresaron voluntariamente del estudio.

Se calculó un tamaño muestral de 95 pacientes; sin embargo, al realizar la búsqueda de expedientes no se encontró la totalidad de expedientes, por lo que se realizó ajuste de muestra; por tanto, la muestra ajustada fue de 25 pacientes, con 20% de ajuste por probables pérdidas.

Se realizaron medidas de tendencia central para las características demográficas, así como prueba para distribución de la población. El análisis inferencial se realizó con prueba Kaplan-Meier, correlación por Pearson o Spearman, diferencia de medias, ANOVA y regresión logística. Se ocupó el programa estadístico STATA 12, SPSS 20 y GraphPadPrism 7.03. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

Asimismo, se realizó un análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier para evaluar la relación entre la mortalidad de pacientes con hemorragia del tubo digestivo alto con las concentraciones de lactato al ingreso. Por último, se evaluó la asociación entre las concentraciones de lactato y el número de concentrados eritrocitarios transfundidos en los pacientes mediante un análisis de regresión multinomial ajustando por edad.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 30 pacientes que ingresaron de manera consecutiva al Hospital realizándose muestreo por conveniencia, de los que 90% eran de género masculino (26 pacientes); la edad promedio fue de  $56.2 \pm 18.12$  años.

Entre los parámetros bioquímicos estudiados se encontró valor de hemoglobina  $9.54 \pm 3.80$  g/dL, hematócrito de  $29.1 \pm 11.2\%$ , leucocitos  $11.4 \pm 7.7$ , recuento plaquetario entre 93,900 y 162,860  $\text{mm}^3$ .

El valor mínimo de lactato encontrado fue de 0.5 mmol/L y el máximo de 15.0 mmol/L, con media de  $4.78 \pm 3.84$  mmol/L. Se encontró que la media de lactato en hombres fue de  $5.33 \pm 0.53$  mmol/L, mientras que en mujeres fue de  $1.2 \pm 3.84$  mmol/L con valor  $p < 0.01$ .

El tiempo mínimo de hospitalización fue de un día, mientras que el tiempo máximo de estancia



hospitalaria fue de 29 días, con promedio de  $6.43 \pm 5.13$  días.

La estadística descriptiva muestra los siguientes datos; de las comorbilidades evaluadas en la población de estudio, se encontraron 21 pacientes con datos de hepatopatía, a los que se les estadificó con los criterios de Child-Pugh, 6 pacientes estaban en estadio A (20.6%) 9 pacientes en estadio B (30%) y 6 pacientes en C (20.0%); el resto de los pacientes no tenía datos de enfermedad hepática.

Se evaluó también la encefalopatía; únicamente se encontró un paciente (3.3%) con encefalopatía grado II y un paciente (3.33%) con encefalopatía grado III. Se encontraron dos pacientes con datos de hepatitis alcohólica, ambos estadificados por índice de Maddrey como severa, lo que representó 6.6% de la población.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, siete pacientes (23.3%) de la población tenía diabetes mellitus tipo 2, mientras que seis pacientes tenían el antecedente de hipertensión arterial que correspondió a 20% de la población estudiada. Sólo un paciente del grupo evaluado tenía el antecedente de infección por virus de hepatitis C.

En cuanto a la estadística inferencial y para evaluar la relación entre las distintas comorbilidades de los pacientes y las concentraciones de lactato al ingreso, se construyeron tres categorías: lactato  $< 2$  mmol/L,  $2$  a  $8$  mmol/L y  $> 8$  mmol/L. Mediante la prueba exacta de Fisher se comparó el número de pacientes con comorbilidades y las categorías de lactato.

Al comparar el número de pacientes con insuficiencia hepática según el grado de Child-Pugh encontramos que de los seis pacientes en estadio A todos tuvieron lactato entre  $2$  y  $8$  mmol/L en comparación con el resto de los pacientes ( $p = 0.03$ ).

Al comparar el número de pacientes con alguna otra comorbilidad (insuficiencia y encefalopatía hepática, diabetes, hipertensión) y sus concentraciones de lactato no encontramos diferencias significativas.

Se cuantificó el requerimiento de hemoderivados que se transfundieron durante la hospitalización de los pacientes, se encontró lo siguiente: 40% de los pacientes que ingresaron con sangrado del tubo digestivo alto ( $n = 12$ ) no requirieron transfusión de concentrados eritrocitarios; 3.3% de la población ( $n = 1$ ) requirió transfusión de un concentrado eritrocitario, mientras que el máximo de concentrados eritrocitarios transfundidos por paciente fue de 6; éstos representaron 10% de la población (tres pacientes, seis concentrados eritrocitarios transfundidos a cada paciente durante su estancia hospitalaria).

En cuanto a la transfusión de plasma fresco, 73% de la población no requirió tal hemoderivado; seis pacientes (20% de la población) requirieron la transfusión de un plasma fresco, mientras que el máximo de plasmas transfundidos fue de tres unidades de plasma fresco en un paciente (3.3% de la población). Se evaluó también el requerimiento de transfusión de unidades de concentrados plaquetarios, 86% de la población estudiada no requirió. Mientras que el mínimo de concentrados plaquetarios transfundidos fue de uno en 3.3% de la población (un paciente) y el máximo de concentrados plaquetarios que se transfundieron fue de 16 a un paciente (3.3%).

En relación con el análisis de supervivencia tomamos como punto de referencia la media de lactato que fue de 4.78 y encontramos que 29 pacientes tuvieron egreso hospitalario por mejoría, mientras que un paciente egresó por defunción, por lo que no encontramos relación entre las concentraciones de lactato y la supervivencia de pacientes con sangrado del tubo digestivo alto.

Respecto al objetivo secundario de determinar la relación entre el lactato y el número de concentrados eritrocitarios transfundidos, encontramos un riesgo relativo de 1.38 de requerir más de tres concentrados eritrocitarios si al ingreso el lactato era mayor a 4.78 mmol/L por gasometría. Sin embargo, el intervalo de confianza sobrepasó la unidad, (IC95%: 0.22-8.71), por lo que no fue estadísticamente significativo:  $p$ : 0.727.

## DISCUSIÓN

Múltiples trabajos realizados por diferentes grupos de investigadores en todo el mundo han estudiado al lactato como biomarcador, algunos han obtenido resultados asociados positivamente entre las concentraciones de lactato y la mortalidad de los pacientes hospitalizados; otros, por el contrario, obtienen resultados contradictorios, sin que de momento exista una postura clara de la utilidad del lactato como biomarcador de mortalidad. En la actualidad Zhang y colaboradores<sup>16</sup> realizan un revisión sistemática del aclaramiento de lactato como predictor de mortalidad, de cualquier causa, en pacientes críticamente enfermos, partiendo de los resultados contradictorios que los múltiples ensayos han aportado.

En nuestro trabajo, a partir de la búsqueda de un biomarcador accesible, fiable y de bajo costo, ensayamos las concentraciones de lactato en pacientes con sangrado del tubo digestivo alto, enfermedad común en nuestro servicio de Medicina Interna porque se tienen reportes, incluso de países como el Reino Unido, considerado de primer mundo, de 6750 pacientes con sangrado del tubo digestivo alto, tan sólo 50% de ellos tuvo endoscopia en las primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria porque sólo 52% de los hospitales británicos cuentan con endoscopia las 24 horas, además de que la realización de endoscopia en las primeras 24 horas no se ha asociado con reducción de la mortalidad o la necesidad de tratamiento quirúrgico.<sup>16</sup> Sin embargo, tras

realizar el análisis de nuestra población no encontramos una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de lactato a 4.78 mmol/L y la mortalidad. Se buscó también asociación entre las concentraciones de lactato y las complicaciones durante el internamiento; sin embargo, esto tampoco tuvo relación significativa. A pesar de los resultados obtenidos, consideramos que es necesario replantear el estudio con un enfoque distinto ajustando las características de población y el tamaño de la misma con el fin de aportar datos definitivos de este biomarcador porque actualmente el enfoque de tratamiento de estos pacientes consiste en las medidas de sostén, reposición de volumen y transfusión de hemoderivados, estos últimos distan de carecer de riesgo para el paciente. Por tanto, deberá continuar la búsqueda de un marcador con la suficiente sensibilidad, especificidad y bajo riesgo para el paciente.

## REFERENCIAS

1. Meltzer AC, Klein JC. Upper gastrointestinal bleeding patient presentation, risk stratification, and early management. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43(4):665-75. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.002. Epub 2014 Oct 24.
2. El-Kersh K, Chaddha U, Sinha RS, Saad M, Guardiola J, Cavallazzi R. Predictive role of admission lactate level in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Emerg Med* 2015;49(3):318-25. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.04.008. Epub 2015 Jun 22.
3. Shah A, Chisolm-Straker M, Alexander A, Rattu M, Dikdan S, Manini AF. Prognostic use of lactate to predict inpatient mortality in acute gastrointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2014;32(7):752-5. doi: 10.1016/j.ajem.2014.02.010. Epub 2014 Feb 17.
4. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(7):730-6. doi: 10.3109/15563650.2010.504187.
5. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000 Oct 14;356(9238):1318-21.
6. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinoza J, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-391.



7. Nable JV, Graham AC. Gastrointestinal bleeding. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34(2):309-25. doi: 10.1016/j.emc.2015.12.001. Epub 2016 Mar 16.
8. Monteiro S, CúrdiaGonçalves T, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2016 February 15;7(1):86-96.
9. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011;27:299-326.
10. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med* 2014;21(8):853-7. doi: 10.1111/acem.12444. Epub 2014 Aug 24.
11. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ Jr, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency Department lactate is associated older adults admitted with without infections. *Acad Emerg Med* 2010;17(3):260-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00681.x.
12. Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Lactate or ScvO<sub>2</sub> as an endpoint in resuscitation of shock states? *Minerva Anestesiol* 2013 Sep;79(9):1049-58.
13. Bermúdez Renfigo WA, Fonseca Ruíz NJ. Utilidad del lactato en el paciente críticamente enfermo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2016;16(2):80-89.
14. Jasso-Contreras G, González-Velázquez F, Bello-Aguilar L, García-Carrillo A y col. Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(3):316-21.
15. De la Cruz-Guillén AA, Sánchez-Espinosa JR. Presentación sindromática del sangrado digestivo alto variceal y no variceal en el servicio de Urgencias de un hospital público de segundo nivel del estado de Chiapas. Análisis descriptivo y comparativo con la prevalencia nacional. *Med Int Mex* 2013;29(5):449-457.
16. Zhang Z, Xu X, Chen K. Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open* 2014;4:e004752. doi:10.1136/bmjopen-2013-004752.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionpor pares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionpor pares.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.

# 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



## Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia

Palmezano-Díaz JM<sup>1</sup>, Figueroa-Pineda CL<sup>2</sup>, Rodríguez R<sup>3</sup>, Plazas-Rey L<sup>5</sup>, Corredor-Guzmán K<sup>4</sup>, Pradilla-Suárez LP<sup>6</sup>, Crispancho-Vásquez SM<sup>7</sup>, Cocha-Díaz JP<sup>7</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria causada por la interacción de múltiples factores ambientales y genéticos que conducen a la destrucción autoinmunitaria de células B pancreáticas productoras de insulina. La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 varían considerablemente en todo el mundo.

**OBJETIVO:** Establecer las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo de corte transversal y retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 que ingresaron a un hospital universitario de Colombia en el periodo comprendido entre 2012 y 2016. Posteriormente se realizó análisis estadístico según las variables.

**RESULTADOS:** La prevalencia intrahospitalaria de la diabetes mellitus tipo 1 fue de 19 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años. Fue más frecuente en mujeres con 61.3%, la edad promedio al diagnóstico fue de 14.89 años. El diagnóstico se estableció de forma clínica sin estudios de autoinmunidad, se trataba de pacientes con enfermedad no controlada con HbA1c promedio de 11.5%, las complicaciones más frecuentes fueron la cetoacidosis diabética con 46.6%, al igual que la hipoglucemia. La insulina más frecuentemente prescrita en este grupo de pacientes fue glargina, glulisina y e insulina regular.

**CONCLUSIÓN:** Los hallazgos sugieren que algunas características de la diabetes mellitus tipo 1 podrían ser similares y algunas diferentes a lo reportado en otros estudios; sin embargo, pueden plantearse algunas posibles investigaciones tomando estos resultados como base.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus tipo 1.

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

<sup>2</sup> Docente. Internista, Msc Epidemiología.

<sup>3</sup> Docente. Msc Epidemiología.

<sup>4</sup> Estudiante de pregrado de Medicina. Universidad Industrial de Santander (UIS), Santander, Colombia.

<sup>5</sup> Estudiante de Medicina, Universidad de Santander (UDES), Santander, Colombia.

<sup>6</sup> Docente. Internista, Universidad Industrial de Santander, Endocrinología Universidad Nacional de Colombia.

<sup>7</sup> Médico general, práctica privada.

**Recibido:** octubre 2017

**Aceptado:** diciembre 2017

### Correspondencia

Dr. Jorge Mario Palmezano Díaz  
palmezano96@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez R, Plazas-Rey L y col. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):46-56.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1825>



Med Int Méx. 2018 January;34(1):46-56.

## Clinical and sociodemographic characteristics of patients with diabetes mellitus type 1 in a University Hospital of Colombia.

Palmezano-Díaz JM<sup>1</sup>, Figueroa-Pineda CL<sup>2</sup>, Rodríguez R<sup>3</sup>, Plazas-Rey L<sup>5</sup>, Corredor-Guzmán K<sup>4</sup>, Pradilla-Suárez LP<sup>6</sup>, Crisancho-Vásquez SM<sup>7</sup>, Cocha-Díaz JP<sup>7</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus type 1 is an autoimmune disease caused by the interaction of multiple environmental and genetic factors leading to the autoimmune destruction of pancreatic B cells producers of insulin. The incidence and prevalence of diabetes mellitus type 1 vary considerably all around the world.

**OBJECTIVE:** To establish the clinical and socio-demographic characteristics of diabetes mellitus type 1.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, cross-sectional and retrospective study that included patients with diabetes type 1 who entered to a university hospital of Colombia from 2012 to 2016. Then, a statistical analysis was done according to variables.

**RESULTS:** Intrahospitalary prevalence of diabetes mellitus type 1 was of 19 cases for each 100,000 patients older than 13 years. It was more frequent in women with 61.3%; the mean age at diagnosis was of 14.89 years. Diagnosis was established in a clinical manner without autoimmunity studies, they were patients with not-controlled disease with a mean HbA1c of 11.5%; the frequent complications were: diabetic ketoacidosis with 46.6%, as well as hypoglycemia. The most frequently prescribed insulin in these patients was glargine, glulisine and regular insulin.

**CONCLUSIONS:** The findings suggest that some characteristics of diabetes mellitus 1 could be similar and some different to that reported in other studies; however, some possible investigations may be considered taking these results as basement.

**KEYWORDS:** Diabetes mellitus 1.

### ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria causada por la interacción de

múltiples factores ambientales y genéticos que conducen a la destrucción autoinmunitaria de células B pancreáticas productoras de insulina.<sup>1-3</sup> A menudo es la enfermedad más diagnosticada

en niños y adolescentes. Muestra la tríada clásica de síntomas, como polidipsia, polifagia, poliuria, que se manifiestan junto con la hiperglucemia, lo que supone la inmediata necesidad de sustitución exógena de insulina durante toda la vida.<sup>1,4,5</sup> El fenotipo clínico en personas con diabetes autoinmunitaria abarca desde la cetoadicidosis diabética a la diabetes que se puede controlar con sólo dieta y los tres criterios que deben conocerse son: la edad al diagnóstico, positividad de los autoanticuerpos y la necesidad de tratamiento con insulina.<sup>2,6</sup>

Aunque la diabetes mellitus tipo 1 se manifiesta en niños preadolescentes, en muchos casos la enfermedad no se detecta sino hasta una edad mayor. Se han detectado autoanticuerpos de estos islotes antes de la edad de tres años en pacientes que han tenido un inicio tardío, por lo que se cree que la disfunción inmunológica ocurre en etapas muy tempranas de la vida, incluso durante la edad fetal.<sup>1,3,4</sup>

Se estima que 5 a 15% de los adultos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 puede, en realidad, tener diabetes mellitus tipo 1, el número de casos reales de diabetes mellitus tipo 1 es subestimado. Los intentos de distinguir los casos de diabetes mellitus tipo 1 de los del tipo 2 han dado lugar a una nueva enfermedad propuesta, la diabetes autoinmunitaria latente en adultos, que representa una diabetes autoinmunitaria que se asemeja al tipo 1, pero tiene progresión más lenta hacia la dependencia absoluta de insulina.<sup>2,3,6,7</sup>

La diabetes mellitus tipo 1 tiene fuerte componente genético asociado con polimorfismos situados en la insulina, en el locus CTLA4 y en DR3 y DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que incluye a los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (HLA), decisivo para la presentación de antígenos.<sup>6,8</sup> Las moléculas de HLA clase II podrían

unirse a regiones decisivas de proteínas, como la preproinsulina, presentando antígenos intracelulares a los linfocitos T citotóxicos CD8+.<sup>5,8-10</sup>

En los últimos años también se han puesto de manifiesto diversos factores etiológicos ambientales, este supuesto papel se basa en la baja tasa de discordancia de diabetes mellitus tipo 1 en gemelos monocigotos.<sup>4</sup> Factores como la infección viral, bacteriana y la dieta también podrían desempeñar funciones como desencadenantes o potenciadores de la destrucción de los islotes de células B.<sup>5,11,12</sup>

La diabetes mellitus tipo 1 es, sin duda, una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia. En primer lugar, parece que hay dos picos de manifestación, uno que ocurre en la infancia y adolescencia entre 5 y 7 años de edad y otro que se produce en o cerca de la pubertad.<sup>7,9</sup> Aunque muchos trastornos autoinmunitarios afectan desproporcionadamente a las mujeres en particular, la diabetes mellitus tipo 1 parece afectar a hombres y mujeres por igual.<sup>7,13</sup> La autoinmunidad asociada con la diabetes mellitus tipo 1 en los meses a años antes de la aparición de la forma sintomática muestra un grado de sincronización.<sup>6,9,14</sup>

En todo el mundo la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 son excepcionalmente interesantes porque varían de manera considerable. En términos de extremos, la diabetes mellitus tipo 1 es poco común en China, la India y Venezuela, donde la incidencia es sólo de 0.1 por 100,000 personas por año, en contraste, la diabetes mellitus tipo 1 es mucho más común en Finlandia con tasas de incidencia de más de 60 casos por 100,000 personas por año y un poco menor en Cerdeña, con tasas aproximadas de 40 casos por 100,000 personas por año. En Suecia, Noruega, Portugal, Gran Bretaña, Canadá y Nueva Zelanda se observan tasas de más de 20 casos por cada 100,000 personas.<sup>7,9,15</sup>



El objetivo de este estudio es identificar las principales características clínicas, paraclínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, así como establecer su prevalencia en un hospital universitario de Colombia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. La población objetivo fueron pacientes atendidos en el hospital universitario, con población blanco mayor de 13 años atendida por el servicio de Medicina Interna. El tipo de muestreo fue no probabilístico, intencional. Se revisaron los registros de historias clínicas a través de los códigos CIE-10 relacionados con diabetes mellitus insulino-requirientes, entre 2012 y 2016; se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (que cumplieran con los criterios de inclusión: ser mayor de 13 años, tener ingreso hospitalario, cumplir dos de los siguientes criterios de diagnóstico de la enfermedad: clínico, inmunológico, histológico y tratamiento por especialista); los datos se recolectaron por medio del programa de historia clínica electrónica dinámica gerencial.net, a cada historia clínica se le aplicó un formato como instrumento de recolección de información específico para evaluar las diferentes variables; se revisaron las historias clínicas de los pacientes para su respectiva tabulación y sistematización de los datos. Las principales variables del estudio incluyeron: datos demográficos, como edad a la consulta, edad al diagnóstico, sexo, escolaridad, municipio, estado civil, procedencia (urbana o rural); en el examen físico se tuvo en cuenta el peso y el índice de masa corporal (IMC); dentro del análisis de laboratorio se incluyó el dato de hemoglobina A1c (HbA1c), valor de hemoglobina sérica (Hb), alteración de la glucosa en ayunas, glucemia poscarga, glucemia al azar, péptido C, anticuerpos antiislotte (ICA), anticuer-

pos antiácido glutámico descarboxilasa (GADA), anticuerpos antiinsulínicos (AAI) y anticuerpos asociados con el insulinooma 2 (IA2); manifestaciones clínicas como poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso inexplicable, fatiga, náuseas, trastornos visuales y letargo; antecedente familiar de diabetes; antecedente patológico de cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar, hipoglucemia, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica; tratamiento con insulina NPH, glargina, detemir, degludec, regular, lispro, aspar, glulisina, inhalada y bomba de insulina.

Por último, se obtuvo un tamaño de muestra de 75 pacientes de un total de 1723 historias clínicas revisadas. Se generó una base de datos en Microsoft Excel 2010 y se realizó el análisis estadístico en Stata 12.0 (StataCorp USA), que se analizaron según la naturaleza y distribución, las variables continuas se describieron con mediana y las variables categóricas en porcentajes, con sus respectivas medidas de dispersión y desviaciones estándar; las variables analizadas por la prueba de Shapiro Wilk se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos. Se tuvo aval del comité de ética institucional.

## RESULTADOS

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 es de 19 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años que asisten a nuestra institución. Se analizaron 75 pacientes, el promedio de edad fue de  $24.3 \pm 7.952$  años (límites: 14-45 años). El 61.3% ( $n = 46$ ) eran mujeres. En 66 casos se determinó la edad al diagnóstico, con promedio de  $14.89 \pm 5.62$  años (límites: 1-25 años). **Cuadro 1**

Las demás variables sociodemográficas mostraron procedencia de zona urbana en 66 casos (88%) y de zona rural en 9 casos (12%); en cuanto al municipio de residencia, de Bucaramanga procedían 25 casos (33.2%), de Floridablanca 12 (16%), de Girón 10 (13.3%), de Piedecuesta

**Cuadro 1.** Edad de los pacientes

	Núm.	Desviación estándar	Edad mínima	Edad máxima	Promedio
Edad a la consulta	75	7.952	14	45	24.30
Edad al diagnóstico	66	5.620	1	25	14.89

6 (8%), de Barrancabermeja 5 (6.67%), de Carmen del Chucuri 3 (4%), de San Gil 2 (2.6%), de Matanza 2 (2.6%); otros municipios (Arauca, Barbosa, Betulia, Cerrito, Charala, Cimitarra, Lebrija, Valle de San José, Rionegro y San Vicente) representaron 13.3% (n = 10) .

Los datos del examen físico mostraron que en 46 casos el peso promedio fue de 58.66 ± 12-69 kg (límites: 33-97 kg) y en 26 casos el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 22.6 ± 4.56 kg/m<sup>2</sup> (límites: 14.3-32.7 kg/m<sup>2</sup>). **Cuadro 2**

Las determinaciones en el laboratorio evidenciaron resultados de hemoglobina A1c (HbA1c) en 66 casos (88%), mientras que los 9 (12%) restantes de la población analizada no mostraron datos de tal análisis; además, de esos 66 casos se identificó la HbA1c alterada en 60 (91%), el valor promedio emitido de HbA1c fue de 11.5 ± 3.7% (límites: 4.4-20%). En cuanto al análisis de la Hb sérica, 49 de los reportes emitieron un promedio de 12.05 ± 2.365 g/dL (límites: 4.8-16.8 g/dL). **Cuadro 3**

La glucemia en ayunas se encontró alterada en 61 casos (81.3%); con la glucemia poscarga con resultados alterados en 23 casos (30.6%), mientras que se hallaron datos de ésta en 50 casos (66.6%) y glucemia al azar alterada en 49 casos (65.3%). En los análisis paraclínicos del laboratorio con mayor grado de especialización,

**Cuadro 2.** Peso en kg de los pacientes

	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	Desviación estándar
Peso	58.66	33.0	97.0	12.69
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.60	14.3	32.7	4.56

**Cuadro 3.** Determinaciones de HbA1c alterada y Hb

	HbA1c, n = 60 (%)	Hb, n = 49 (g/dL)
Promedio	11.57	12.05
Valor mínimo	4.46	4.80
Valor máximo	20.0	16.8
Desviación estándar	3.799	2.365

como los diferentes estudios de autoinmunidad, como anticuerpos antiislot (ICA), anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa (GADA), anticuerpos antiinsulínicos (AAI), anticuerpos asociados con el insulinooma 2 (IA2) y péptido C no se obtuvieron datos en toda la muestra de estudio (100%). **Cuadro 4**

En sólo un caso se identificó antecedente familiar de primer grado de diabetes 1 (1.3%), otros antecedentes fueron: cetoacidosis diabética en 35 casos (46.6%), estado hiperosmolar hiperglucémico en un caso (1.3%), hipoglucemia en 35 casos (46.6%), lesión renal aguda en 6 casos (8%) y enfermedad renal crónica en 8 casos (10.6%).

Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con antecedentes de cetoacidosis diabética, se analizaron 32 episodios porque habían manifestado el evento durante el tiempo del estudio con ingreso al servicio hospitalario. La mediana de edad de consulta fue de 20 años y la mediana

**Cuadro 4.** Características de las variables paraclínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

	Valor alterado (%)	Núm.	Valor en rango normal (%)	Núm.
Glucemia en ayunas	81.33	61	18.67	14
	<b>Casos con dato (%)</b>	<b>Núm.</b>	<b>Casos sin dato (%)</b>	<b>Núm.</b>
Glucemia poscarga	30.67	23	66.67	50
Glucemia al azar	65.33	49	33.33	25
ICA			100	75
GADA			100	75
AAI			100	75
IA2			100	75
Péptido C			100	75

ICA: anticuerpos antiislot; GADA: anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa; AAI: anticuerpos antiinsulínicos; IA2: anticuerpos asociados con el insulinoma 2.

de edad al diagnóstico fue de 13.5 años. El 60% de los pacientes eran mujeres. Los resultados de los análisis del laboratorio mostraron: gases arteriales en variables de pH con mediana de 7.145 y rango intercuartílico (IQR) entre 6.945 y 7.310, bicarbonato (mediana: 5.5 mmol/L, IQR 3.4-13.0) y pCO<sub>2</sub> con promedio de 20.65 ± 9.22 mmHg (límites: 6.5-45.9); en la analítica sérica se determinaron datos de osmolaridad plasmática calculada (mediana: 310.3 mEq/L, IQR 296.0-318.3) y osmolaridad efectiva (mediana: 305 mEq/L, IQR 288.3-311.5); la química sanguínea mostró datos de glucemia con mediana de 442 mg/dL (IQR 339.5-533.1), potasio con promedio de 4.44 ± 1.412 mmol/L (límites: 1.37-7.17), cloro con promedio de 103.72 ± 10.10 mmol/L (límites: 85.5-138.7) y sodio con promedio de 138.07 ± 9.25 mmol/L (límites: 119-168.4); en el cuadro hemático los leucocitos tuvieron mediana de 15,700 x 10<sup>3</sup>/μL (IQR 9.482.5-22.350); en el análisis parcial de orina se encontró cetonuria en 83% de la muestra examinada; entre los signos vitales determinados la variable de presión arterial sistólica tuvo mediana de 117 (IQR 110-125), presión arterial diastólica mediana de 72 (IQR 60-80) y frecuencia cardiaca mediana de 98.5 (IQR 80-119.5). Entre los factores predisponentes

a la cetoacidosis se encontraron: infección de vías urinarias (28.1%), mal apego al tratamiento (28.1%), neumonía (12.5%), hemorragia gastrointestinal (9.3%) y otros (infección de tejidos blandos, enfermedad diarreica y traumatismo, 21.9%). El 53.2% de las causas de la cetoacidosis son atribuibles a procesos infecciosos (**Cuadro 5**).

Las características clínicas se resumen en el **Cuadro 6**. Las variables más frecuentes fueron: poliuria (n = 14, 18.6%), polidipsia (n = 15, 20%), polifagia (n = 7, 9.3%), pérdida de peso inexplicable (n = 6, 8%), fatiga (n = 5, 6.6%), náuseas (n = 27, 36%), trastornos visuales (n = 25, 33.3%) y letargo (n = 23, 30.6%).

En el tratamiento con insulina se documentó prescripción de diferentes tipos: insulina glargina en 59 casos (78.7%), insulina regular en 51 casos (68%), insulina glulisina en 43 casos (57.33%), insulina NPH 36 casos (48%), insulina detemir 4 casos (5.3%), insulina degludec un caso (1.3%), insulina lispro 4 casos (5.3%), insulina aspar 6 casos (8%). [**Cuadro 7**]. En contraste, no se evidenció administración de insulina inhalada o de bomba de insulina en ningún caso.

**Cuadro 5.** Caracterización de variables paraclínicas en cetoacidosis

VARIABLES	Mediana	Índice intercuartílico	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	Desviación estándar
pH	7.145	6.945 a 7.310				
Bicarbonato (mmol/L)	5.5	3.4 a 13.0				
PCO <sub>2</sub> (mmHg)			20.65	6.5	45.9	9.22
Potasio (mmol/L)			4.44	1.37	7.17	1.412
Cloro (mmol/L)			103.72	85.5	138.7	10.19
Sodio (mmol/L)			138.07	119.0	168.4	9.25
Osmolaridad calculada (mEq/L)	310.3	296.0 a 318.3				
Osmolaridad efectiva (mEq/L)	305	288.3 a 311.5				
Glucemia (mg/dL)	442	339.5 a 533.1				
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	15,700	9,482.5 a 22,350				

Cetonuria 87% (n = 32).

**Cuadro 6.** Variables clínicas

VARIABLE	Núm. (%)
Poliuria	14 (18.6)
Polidipsia	15 (20)
Polifagia	7 (9.3)
Pérdida de peso	6 (8)
Fatiga	5 (6.6)
Náusea	27 (36)
Trastornos visuales	25 (33.3)
Letargo	23 (30.6)

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 pertenece a un grupo de enfermedades autoinmunitarias. Una de las grandes dificultades para establecer el diagnóstico es que no hay criterios diagnósticos claros establecidos para poder realizar un abordaje acorde con este tipo de enfermedades;<sup>16</sup> en contraste, la mayor parte de los diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 se establece cuando el paciente llega al servicio de urgencias con una crisis hiperglucémica, de manera que se termina haciendo un manejo integral de los principales desencadenantes de este tipo de crisis, como los

procesos infecciosos, procesos inflamatorios no infecciosos, procesos traumáticos o cuando el paciente inicia con la enfermedad.<sup>17-19</sup>

Además, el hecho de que la diabetes mellitus tipo 1 pertenezca a un grupo de enfermedades autoinmunitarias le confiere menor prevalencia a otro tipo de afecciones y, por tanto, conlleva a que en los diversos servicios el personal esté menos capacitado para atender a esta clase de pacientes debido al desconocimiento de los criterios diagnósticos y las características terapéuticas propias de la enfermedad.

**Cuadro 7.** Caracterización del tratamiento con insulina

Tipo de insulina	Nombre	Núm. (%)
Ultrarrápida	Aspart	6 (8)
	Glulisina	43 (57.3)
	Lispro	4 (5.3)
Rápida	Regular	51 (68)
Intermedia	NPH	36 (48)
Prolongada	Determir	4 (5.3)
	Glargina	59 (78.3)
Ultralenta	Degludec	1 (1.3)



En Colombia no existen datos claros de la prevalencia intrahospitalaria de la diabetes mellitus tipo 1, en cambio, es considerablemente mayor la existencia de estudios epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que se relaciona con enfermedades cardiovasculares que conllevan alto grado de mortalidad y, por tanto, su prevalencia es mucho mayor. Por ello, son necesarios estudios retrospectivos para conocer algunas de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en nuestro medio, lo que podría generar datos contundentes para orientar a la realización de estudios prospectivos y, de esta manera, hacer una mejor caracterización esta enfermedad.<sup>15,20</sup>

Debido a que la diabetes mellitus tipo 1 se distingue por la aparición a edades muy tempranas (niñez, adolescencia y adultez temprana),<sup>21</sup> estos pacientes pueden ser tratados por diferentes grupos de especialistas (pediatría, medicina interna, etc.), esto permite que se formen grupos de tratamiento diferentes según sea el caso. Esta diversidad en el tratamiento y el hecho de que un paciente esté en una edad en rango límite hacen que no haya datos claros de la prevalencia real en nuestro medio. Un estudio realizado en Bogotá en 1990, como parte del programa Diabetes Mondiale (DIAMOND), documentó que en Colombia la incidencia anual (ajustada por edad) era de 3.8 por cada 100,000 niños menores de 15 años (IC de 95%: 2.9-4.9). Además, si hablamos de prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en Colombia es aún más difícil de medir directamente, pero se estimó que para el año 2000 la prevalencia fue de 0.07%, lo que supone un total aproximado de 28,500 personas, de las que 92% eran mayores de 15 años.<sup>15</sup>

En nuestro estudio la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 intrahospitalaria en este Hospital Universitario fue de 19 casos por cada 100,000 pacientes mayores de 13 años, dato que proviene de la base de datos de 1723 pacientes, de los que

se analizaron 75; al realizar las observaciones respectivas, se encontró que la edad promedio al momento del estudio era de 24.3 años; sin embargo, la edad promedio al diagnóstico fue de 14.89 años, con edad mínima de un año y máxima de 25 años; esto genera dificultad diagnóstica debido a que muchos de los pacientes que están en edad tardía de diagnóstico pueden corresponder a diabetes autoinmunitaria latente en adultos, lo que se comprueba en la bibliografía en la que se calcula que 5 a 10% de los nuevos casos de diabetes mellitus en pacientes adultos podrían corresponder a esta afección.<sup>22</sup>

La diabetes mellitus tipo 1 suele afectar en la misma proporción a hombres y mujeres.<sup>23</sup> En nuestro estudio la proporción de mayor diagnóstico fue en mujeres con 61.3%; la mayoría de nuestros pacientes procedían de zona urbana y se ubicaban en el centro departamental.

Desde el punto de vista clínico, muchos pacientes de nuestro estudio en los que se halló dato de índice de masa corporal mantuvieron promedio de 22.6 kg/m<sup>2</sup>, lo que indica que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen complexión delgada; sin embargo, el índice de masa corporal mínimo encontrado fue de 14.3 kg/m<sup>2</sup>, lo que indica algún grado de afectación nutricional importante, típico en este grupo de pacientes.

La HbA1c es la determinación indirecta más usada para el control glucémico en pacientes con diabetes; se ha demostrado que es predictiva del riesgo de complicaciones de la diabetes a largo plazo, por lo que se recomiendan objetivos de HbA1c < 7.5%.<sup>24-27</sup> En nuestro estudio, hubo una correlación adecuada entre la HbA1c y la Hb sérica, teniendo en cuenta que los valores de HbA1c dependen del resultado de la Hb sérica con afectación directa sobre los resultados obtenidos. Además, se observó que un alto porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (91%) tienen HbA1c alterada, con promedio del

valor de HbA1c de 11.5%, lo que indica que los pacientes no tienen control adecuado de su enfermedad hiperglucémica. Podemos asumir que estos valores de HbA1c son adecuados para la interpretación porque la mayoría de los pacientes en quienes se realizó esta clase de determinaciones tenían concentraciones séricas de Hb en rangos normales.

En otros diagnósticos paraclínicos se tuvieron en cuenta ciertos tipos de análisis, como la glucemia en ayunas elevada, glucemia poscarga y glucemia al azar. Sin embargo, en este caso no pudieron establecerse como herramienta diagnóstica, debido a que los pacientes que se incluyeron en el estudio estaban en diversos servicios del hospital universitario, algunos con diagnóstico ya establecido con anterioridad y otros en quienes se estableció el diagnóstico *de novo*, por tanto, la variación de esta herramienta no permite una buena correlación.

Existe consenso general acerca de que la existencia de múltiples autoanticuerpos se asocia con riesgo alto de diabetes, mientras que la existencia de un solo autoanticuerpo y en bajo título tiene escaso valor predictivo.<sup>28</sup> Al considerar que la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria, su diagnóstico es difícil y la mayor parte de herramientas tenidas en cuenta son las características epidemiológicas y clínicas; es importante saber que existen pruebas especializadas que pueden utilizarse, como el estudio de anticuerpos específicos, que puede ayudar a establecer un diagnóstico de tipo inmunológico, entre éstos tenemos: péptido C, anticuerpos antiislot, anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa, anticuerpos antiinsulínicos y anticuerpos asociados con el insulinooma 2. Sin embargo, en el 100% de la población estudiada no se solicitaron estas determinaciones para poder establecer desde el punto de vista inmunológico alguna relación diagnóstica, por tanto, se sugiere implementar

estas clases de técnicas analíticas como herramienta clave para una mejor orientación diagnóstica inicial y certeza.

El diagnóstico de cetoacidosis diabética debe plantearse en todo paciente con diabetes mellitus conocida, la determinación de glucemia y cetonuria permitirá la detección rápida y el análisis con determinación del equilibrio ácido-base y electrolitos la confirmará en muchos de los casos.<sup>29-31</sup> Entre los antecedentes de nuestros pacientes, un alto porcentaje (46.6%) tuvo cetoacidosis diabética en algún momento de su vida y muy poco un estado hiperosmolar hiperglucémico; sin embargo, hubo muchos pacientes con hipoglucemia, que puede deberse a la mayor administración de la terapia con insulina de forma permanente. En este análisis de subgrupo de pacientes con antecedentes de cetoacidosis diabéticas (n = 35) se realizó un subanálisis, teniendo en cuenta la cantidad de episodios que se manifestaron durante el periodo de cuatro años del estudio, se encontraron 32 episodios de cetoacidosis diabética con mediana de edad al diagnóstico de 13.5 años, el porcentaje sigue siendo mayor en mujeres. De los estudios gaseométricos que se realizaron se observó que el pH permaneció con mediana de 7.145 y rango intercuartílico (IQR) y el bicarbonato con mediana de 5.5 mmol/L, lo que corrobora el diagnóstico de la alteración ácido-base. El PCO<sub>2</sub> tuvo promedio de 20.65 mmHg, lo que indica un proceso de compensación respiratoria del proceso acidótico; se analizó la osmolaridad plasmática calculada con mediana de 310.3 mEq/L y osmolaridad efectiva muy similar que se mantiene en el rango con mediana de 305 mEq/L.

En los estudios de la química sanguínea tuvimos concentración de glucosa con mediana de 442 mg/dL, sin sobrepasar las concentraciones que corresponden a criterios de estado hiperosmolar; con estos datos paraclínicos obtenidos en este estudio tenemos algunas herramientas que



pueden ayudar a establecer una relación entre los criterios clínicos que se utilizan en nuestros pacientes y la enfermedad que se está estudiando. En promedio, no hubo alteración del estado electrolítico ni inestabilidad hemodinámica; sin embargo, la frecuencia cardiaca se mantuvo en el límite superior y la presencia de leucocitos se mantuvo con mediana de  $15,700 \times 10^3/\mu\text{L}$ , lo que probablemente indica un proceso inflamatorio infeccioso o no infeccioso en curso como causante de la descompensación de la cetoacidosis diabética; hubo cetonuria en 83% de la muestra examinada, lo que se correlaciona con el estado fisiopatológico de esta enfermedad, probablemente no se encontró en el 100% debido a que en estos casos variará según el estado en el que se encuentre el paciente al momento de la toma de la muestra. Entre los factores predisponentes se encuentra que en 53.2% las causas de la cetoacidosis son atribuibles a procesos infecciosos y entre éstos se relaciona principalmente a la infección de vías urinarias, seguida por procesos neumónicos e infección de tejidos blandos.

Es difícil establecer si las manifestaciones clínicas típicas de la diabetes mellitus tipo 1 de estos pacientes corresponden exactamente al momento del diagnóstico o al momento de una descompensación aguda, por lo que fue un periodo de observación retrospectiva de cuatro años; sin embargo, puede considerarse que los pacientes refirieron mostrar las características clínicas de un cuadro de diabetes mellitus tipo 1.

En cuanto al análisis de los tratamientos, en el 100% de los casos se identificó que en algún momento de su enfermedad habían recibido insulina, con mayor frecuencia la insulina glargina en 78.7%, insulina regular o cristalina en 68% e insulina glulisina en 57.3%, sobre todo si se asocia con el periodo en el que el paciente recibe tratamiento de manera intrahospitalaria,

por los episodios de descompensación aguda que sufre o para tratar de controlar las concentraciones elevadas de glucosa que muestra al ingreso, teniendo en cuenta que el promedio de glucemia se encuentra por encima del valor indicado como meta, y que HbA1c está fuera del rango. Los otros tipos de insulina se prescribieron en menor porcentaje.

## CONCLUSIÓN

Las características sociodemográficas de estos pacientes pudieron diferir con algunos otros grupos poblacionales, el más frecuente en este grupo fue la diabetes mellitus tipo 1, en pacientes femeninas; no puede establecerse con claridad si se trata de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 solamente o si tienen algún grado de relación con diabetes autoinmunitaria latente en adultos, sobre todo en los que tuvieron diagnóstico tardío; es necesario tratar de incluir en el esquema diagnóstico las pruebas de autoinmunidad para tener certeza. De igual forma, hubo buena caracterización de los pacientes con cetoacidosis diabética; sin embargo, se requieren estudios prospectivos con mayor población para extrapolar los resultados a poblaciones un poco más grandes. Se reconoce que existen algunas limitaciones, en este caso por tratarse de un estudio retrospectivo, con algunos sesgos de información, debido a falta de registro completo de ésta en la historia clínica; sin embargo, al considerar que no hay estudios que caractericen adecuadamente a esta población, esta investigación es una herramienta adecuada para utilizarse en otros tipos de estudios y que puede ser comparable con otras poblaciones colombianas. La información recolectada en este trabajo servirá de base para la toma de decisiones en algunos grupos de pacientes para generar datos epidemiológicos y clínicos propios de nuestra región a fin de establecer o diseñar nuevos proyectos para obtener datos de población más grandes o datos más puntuales.

## REFERENCIAS

- Zullo A, Sommese L, Nicoletti G, Donatelli F, et al. Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications. *J Laboratory Clin Med* 2017;185:85-93.
- Duvnjak L, Blaslov K, Vučić M, Knežević J. Persons with latent autoimmune diabetes in adults express higher dipeptidyl peptidase-4 activity compared to persons with type 2 and type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;121:119-126.
- Tomer Y, Dolan LM, Kahaly G, Divers J, et al. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2015;60:32-39.
- Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* 2017;1-18.
- Fang C, Huang Y, Pei Y, Zhang HH, et al. Genome-wide gene expression profiling reveals that CD274 is up-regulated new-onset type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2017. doi:10.1007/s00592-017-1005-y
- Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women *versus* men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198-206.
- Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2016;15:644-648.
- Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, Berner R, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes e The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab* 2016;5(4):255-262.
- Atkinson M. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11).
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-1974.
- Awadalla NJ, Hegazy AA, Abd M, Elhady M. Environmental factors associated with type 1 diabetes development: A case control study in Egypt. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(6):615.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311:1778-1786.
- Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:517-526.
- Martyn-Nemeth P, Quinn L, Hacker E, Park H, Kujath AS. Diabetes distress may adversely affect the eating styles of women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51:683-686.
- Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol* 2010;26:95-100.
- Mendioroz L, Sanz I. Enfermedades autoinmunes sistémicas en atención primaria *FMC* 2016;23(9):513-527.
- Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 3 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity Reviews* 2015;14(9):781-797.
- Corwell B, et al. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(2):437-52.
- Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(4):677-95.
- Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015;38:1372-1382.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
- Pollak CF, Vásquez AT. Diabetes autoimmune (latente) del adulto. *Rev Med Chile* 2012;140:1476-1481.
- Mayer EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017;376(15):1419-1429.
- Ahmad MA, Hempe JM, Velasco C, Gomez R, Vargas A, Chalew S. Differences in red blood cell indices do not explain racial disparity in hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes. *J Pediatrics* 2016;176:197-199.
- Alonso GT, Pyle L, Frohnert. Change in hemoglobin A1c one year following the 2014 American Diabetes Association guideline update. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;129:169-172.
- Ryan EA, Holland J, Stroulia E, Bazelli B, et al. Improved A1C levels in type 1 diabetes with smartphone app use. *Can J Diabetes* 2017;41(1):33-40.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S4-S5.
- Chen YL, Qiao YC, Song XN, Ling W, et al. Emotional exhaustion-induced latent autoimmune diabetes in adults in a young lady: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:20.
- Guisado P, Cano M, Carrasco M, Corres J, Matei AM, González O. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinol Nutr* 2015;62(6):277-284.
- Gómez N, García MG, Fonseca I, Gómez CO, Gómez IA, Villalobos L. Cetoacidosis diabética en niños: experiencia hospitalaria. Estudio retrospectivo de 15 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015;72(5):313-317.
- Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* 2017;101(3):587-606.



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, en un tiempo no menor a 15 segundos.

Solución Inyectable Reg. No.: S11M0004 SSA/IV Tabletas Reg. No.: S16M0002 SSA/IV

**RÁPIDO**  
inicio de acción



Una tableta de 25 mg  
cada 8 hrs.

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



## El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Alcocer Díaz-Barreiro L<sup>1</sup>, Solache-Ortiz G<sup>2</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>3</sup>

### Resumen

Durante mucho tiempo, los esfuerzos para disminuir el riesgo cardiovascular en los adultos se centraron en el intento de reducir tanto como fuese posible las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL (c-LDL). Hasta muy recientemente se concluyó que en los estudios clínicos de medicamentos con acción en los lípidos circulantes no existía evidencia directa que permitiera determinar cuál es la mejor meta de c-LDL para la disminución del riesgo cardiovascular y tampoco se concedió importancia suficiente a los eventos adversos de las diferentes combinaciones farmacológicas recomendadas para el logro de las concentraciones de c-LDL más bajas posibles. El análisis exhaustivo realizado para la actualización del Programa para el Control del Colesterol en el Adulto de Estados Unidos (NCEP-ATP-III), que comprendió una gran cantidad de estudios controlados con distribución al azar, permitió en 2013 la postulación de un nuevo paradigma de tratamiento que abandona el concepto de metas determinadas de c-LDL y que insiste en la importancia de las modificaciones favorables en el estilo de vida, además de que recomienda la administración preferencial de estatinas, en tipos y dosis fijas, debido a que un importante volumen de evidencia ha demostrado que estos agentes atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta, con lo que disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en la prevención primaria y en la secundaria. En este nuevo paradigma terapéutico fue posible también la identificación de los grupos de pacientes que pueden beneficiarse con la administración de estatinas. En consensos y guías más recientes, algunas asociaciones sostienen la necesidad de lograr ciertas metas de cLDL de acuerdo con el riesgo, pero mantienen a las estatinas como el pilar del tratamiento, solas o en combinación con ezetimiba o con antagonistas de la convertasa de proproteínas subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). En este artículo se revisa la evidencia clínica relativa a la administración de atorvastatina, que en gran medida permitió el desarrollo del nuevo paradigma de manejo del riesgo cardiovascular.

**PALABRAS CLAVE:** Atorvastatina; colesterol LDL (c-LDL); dislipidemias; inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas; hipercolesterolemia.

<sup>1</sup> Cardiólogo, Maestro en Salud Pública, certificado por la Inter-American Society of Hypertension. Director General, Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, Presidente de Inter-American Society of Hypertension.

<sup>2</sup> Cardiólogo ecocardiografista. Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital General de San Juan del Río, SESEQ. Director Médico e Investigador Principal en Cardiometabólica de San Juan del Río, Qro.

<sup>3</sup> Médico internista colegiado, editor e investigador clínico en Paracelsus, SA de CV.

**Recibido:** 15 de mayo 2017

**Aceptado:** septiembre 2017

### Correspondencia

Dr. Luis Alcocer  
alcocerdb@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Alcocer Díaz-Barreiro L, Solache-Ortiz G, Aldrete-Velasco J. El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):57-71.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1451>

Med Int Méx. 2018 January;34(1):57-71.

## The scientific legacy and the current role of atorvastatin in the management of risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

Alcocer Díaz-Barreiro L<sup>1</sup>, Solache-Ortiz G<sup>2</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>3</sup>

### Abstract

For a long time, efforts to reduce cardiovascular risk in adults focused on the attempt to reduce plasmatic LDL cholesterol (LDLc) levels as much as possible. Until very recently, it was concluded that in clinical studies of drugs with action on circulating lipids, there was no direct evidence to determine the best LDLc target for cardiovascular risk reduction, and that adverse events, or the almost absent demonstration of impact on hard outcomes of the different pharmacological combinations recommended for the achievement of the lowest possible LDLc concentrations, were not considered. The comprehensive analysis for the update of NCEP-ATP-III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III), which included a large number of controlled and randomized trials, allowed in 2013 the postulation of a new treatment paradigm, which leaves the concept of specific goals of LDLc and postulates the importance of favorable lifestyle modifications and which commends the preferential use of statins, fixed doses and type, because a large volume of evidence has shown that these agents attenuate the progression of coronary atherosclerosis and promote the regression of this, which significantly decrease cardiovascular morbidity and mortality in both primary and secondary prevention. In this new therapeutic paradigm, it was also possible to identify the groups of patients that can benefit from the use of statins. In more recent consensuses and guidelines, some associations support the need to achieve risk-adjusted LDLc, but keep statins as the mainstay of treatment, alone or in combination with ezetimibe or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) antagonists. This article reviews the clinical evidence regarding the use of atorvastatin, which allowed the development of the new cardiovascular risk management paradigm.

**KEYWORDS:** Atorvastatin; Cholesterol, LDL (LDLc); Dyslipidemias; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Hypercholesterolemia.



## ANTECEDENTES

### Las concentraciones plasmáticas de colesterol y la enfermedad cardiovascular: una perspectiva histórica

Los estudios realizados entre 1932 y 1959 con distintas poblaciones de pacientes provenientes de diferentes zonas geográficas sugirieron fuertemente la existencia de una relación continua entre la calidad de la dieta, las altas concentraciones plasmáticas de colesterol y el incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria.<sup>1</sup> En 1952, los primeros resultados del *Framingham Heart Study*, iniciado en 1948 y en curso aún en nuestros días, mostraron que la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial son “factores que influyen de modo importante” en la aparición de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular, concepto demostrado fehacientemente por el propio Estudio de Framingham en 1957.<sup>1</sup>

En 1961, los investigadores participantes en el Estudio de Framingham acuñaron el término *factor de riesgo* –de tan amplio uso en la bibliografía médica de nuestro tiempo–, en tanto elemento o característica mensurable que tiene una relación causal con el aumento en la frecuencia de una enfermedad y que constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad. El uso de este término permitió definir formalmente a la hipercolesterolemia y a la hipertensión arterial como *factores de riesgo* de la aparición de enfermedad cardiovascular,<sup>1</sup> aunque en 1971 los resultados obtenidos con la segunda generación de los participantes originales en el Estudio de Framingham (*Framingham Offspring Study Sample*) hicieron factible la postulación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular hoy considerados “clásicos”:<sup>2</sup>

- *Factores de riesgo mayores que se usan para el cálculo de riesgo en las diferentes tablas derivadas del Estudio de*

*Framingham*: tabaquismo, hipertensión arterial, altas concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT), concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), bajas concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), diabetes mellitus, pacientes de edad avanzada.

- *Factores de riesgo importantes que no se usan para el cálculo de riesgo en las diferentes tablas derivadas del Estudio de Framingham*: obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, hipertrigliceridemia, concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteína A (LpA).

En la actualidad, la mortalidad por enfermedad cardiovascular afecta anualmente a más de 17.5 millones de personas en el mundo –y en México la mortalidad por causas cardiovasculares se traduce en la muerte prematura de más de 42,000 personas cada año–;<sup>3,4</sup> el hecho de que la enfermedad cardiovascular se haya mantenido durante décadas como causa principal de morbilidad y mortalidad en todo el mundo explica la importancia que en el transcurso de ese lapso se ha dado al manejo de los lípidos circulantes, en vista de que un importante volumen de evidencia ha demostrado que este manejo reduce significativamente el riesgo cardiovascular.<sup>5,6</sup>

Debido a que entre 1966 y 1979 pudo comprobarse que las lipoproteínas de tipo LDL constituyen el principal medio de transporte sérico del colesterol –y, además, que el c-LDL contribuye a la aterosclerosis dada su capacidad para infiltrar los espacios subendoteliales de las arterias–, se estableció que la elevación en las concentraciones plasmáticas de c-LDL es un marcador útil para predecir la enfermedad cardiovascular.<sup>1,5</sup> Como resultado de este enfoque, durante prácticamente un cuarto de siglo (1988

a 2013) el manejo tendiente a la disminución del riesgo cardiovascular se centró en el intento de proporcionar al paciente un control óptimo de sus concentraciones plasmáticas de c-LDL, de acuerdo con su riesgo (**Cuadro 1**).<sup>7</sup>

**Papel de las estatinas en el nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular**

Incluso antes de que el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) publicaran a finales de 2013 sus guías para el manejo del colesterol plasmático tendiente a la reducción del riesgo cardiovascular ateroesclerótico en pacientes adultos<sup>8</sup> –estas guías (ACC/AHA-2013) se comentarán en párrafos posteriores–, las guías conjuntas de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) habían reconocido en 2011 que, en estudios de gran escala, quedó demostrado

que las estatinas disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, además de que atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta.<sup>9</sup>

En 2015, a dos años de la publicación de las Guías ACC/AHA-2013, la *National Lipid Association* (NLA) estableció en sus recomendaciones que, en pacientes que requieren tratamiento hipolipemiante, el tratamiento farmacológico basado en estatinas es la estrategia primaria y de elección para la disminución de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, porque las estatinas reducen las concentraciones de colesterol aterogénico y de lipoproteína apo B (ApoB), disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica en pacientes hipertriglicéridémicos, y su administración –tal como ha quedado patente en los estudios clínicos controlados

**Cuadro 1.** Evolución de las guías para el manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en función del control de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)<sup>7</sup>

Guía	Periodo de vigencia	Objetivos
NCEP-ATP-I	1988 a 1992	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfoque en prevención primaria</li> <li>• cLDL &lt; 130 mg/dL</li> </ul>
NCEP-ATP-II	1993 a 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfoque en prevención secundaria</li> <li>• cLDL &lt; 100 mg/dL</li> <li>• Factores de riesgo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ c-HDL &lt; 35 mg/dL</li> <li>▲ TGC &gt; 300 mg/dL</li> </ul> </li> </ul>
NCEP-ATP-III	2001 a 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo global basado en los resultados del Estudio de Framingham</li> <li>• Cifras meta de c-LDL en función del riesgo</li> <li>• Recomendaciones con insistencia en la modificación del estilo de vida</li> <li>• Redefinición del efecto del síndrome metabólico</li> <li>• Criterios relativos a los valores de c-no-HDL</li> </ul>
NCEP-ATP-III (actualizado)	2004 a 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajuste de los grados de riesgo</li> <li>• Inicio simultáneo de modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo cardiovascular alto a muy alto</li> <li>• Umbral mínimo de beneficio: descenso de 30% o ≥ 18 mg/dL en los valores de c-LDL</li> </ul>
ACC-AHA	2006 a 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cLDL &lt; 100 mg/dL –preferentemente, c-LDL &lt; 70 mg/dL– en todo paciente con enfermedad coronaria y factores de riesgo adicionales</li> <li>• Tratamiento para todo paciente con c-LDL &gt; 100 mg/dL</li> </ul>

NCEP-ATP: *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel*; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGC: triglicéridos; c-no-HDL: colesterol no-HDL; ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*.



(ECC)– implica que, por cada reducción de 1% en las concentraciones plasmáticas de c-LDL lograda mediante estatinas, sobreviene la correspondiente disminución de ~1% en el riesgo cardiovascular.<sup>10</sup>

En nuestro país, desde 2012, la *Norma Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias* recomendó la administración de estatinas en los términos indicados en el **Cuadro 2**.<sup>11</sup>

- *Las Guías ACC/AHA-2013 y el cambio de paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular.* Hasta antes de 2013, se sostuvo con firmeza que cuanto mayores fuesen las concentraciones basales de c-LDL, mayor sería el riesgo cardiovascular y, en contraparte, que cuanto menores fuesen las concentraciones plasmáticas de c-LDL logradas con el tratamiento hipolipemiente, serían más favorables los resultados del mismo. Al tomar como base esta doble premisa, el manejo del riesgo cardiovascular se enfocó hasta

antes de ese año en cuantificar con exactitud el perfil lipídico del paciente, para a continuación calcular su riesgo cardiovascular a 10 años y finalmente intentar la reducción en las concentraciones de c-LDL hasta un mínimo preestablecido de acuerdo con el riesgo cardiovascular atribuido a cada paciente.<sup>7</sup>

El panel de expertos que elaboró las Guías ACC/AHA-2013 decidió por consenso abandonar tal paradigma de manejo del riesgo cardiovascular tomando como fundamento los siguientes motivos:<sup>7,8</sup>

- La mayor parte de los estudios clínicos controlados realizados con grandes poblaciones de pacientes no se diseñó para determinar las diferencias en las complicaciones asociadas con el logro de diferentes cifras meta de c-LDL; dado que las únicas comparaciones identificadas se basaron en titulaciones de dosis de estatinas (dosis altas vs dosis bajas), no fue posible en los estudios clínicos controlados evaluados determinar cuál sería la mejor meta de c-

**Cuadro 2.** Recomendaciones para la administración de estatinas en la Norma Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias (2012)<sup>11</sup>

Apartado de la NOM	Recomendaciones
8.3.2.1.2	• En pacientes con síndrome coronario es necesario el inicio inmediato del tratamiento farmacológico con dosis altas de estatina, teniendo como metas terapéuticas un c-LDL < 70 mg/dL y PCRas < 2 mg/L
8.3.2.1.3	• En pacientes que serán sometidos a intervención coronaria percutánea, es ideal iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas por lo menos 24 horas antes de la intervención
9.1.1	• Los pacientes con hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados obtienen beneficio sustancial del tratamiento con estatinas, aunque sus concentraciones basales de c-LDL sean < 130 mg/dL
9.2.1	• Los pacientes con insuficiencia renal crónica obtienen beneficio con la administración de estatinas; sin embargo, es mayor su riesgo de miopatía secundaria a la administración de hipolipemiantes, por lo que debe vigilárseles estrechamente
9.3.1	• En pacientes con diabetes mellitus, la medida terapéutica que disminuye en mayor magnitud el riesgo cardiovascular es el tratamiento hipolipemiente basado en estatinas • En estos pacientes, con el propósito de lograr un control integral del perfil lipídico, puede administrarse tratamiento con estatinas en combinación con fibrato (excepto gemfibrozil), niacina o ezetimiba

NOM: Norma Oficial Mexicana; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

LDL preestablecida para el logro de una determinada reducción en el riesgo cardiovascular que fuese favorable y segura para el paciente.

- En tales estudios clínicos controlados no es clara la disminución del riesgo cardiovascular que se obtiene con una meta de c-LDL más baja que otra, además de que no se toman en cuenta los eventos adversos potenciales al prescribir diferentes combinaciones de fármacos para el logro de las concentraciones de c-LDL más bajas posibles.
- La estrategia basada en el logro de concentraciones de c-LDL preestablecidas conduce a una doble problemática: en primera instancia, existe el riesgo de sobreprescripción de fármacos que, si bien son eficaces para reducir el c-LDL, no han demostrado eficacia aceptable para disminuir el riesgo cardiovascular, y en segundo lugar, podrían subprescribirse las estatinas, es decir, prescribírselas a dosis subóptimas, argumentando que se ha logrado ya la meta de c-LDL.
- En los estudios clínicos controlados diseñados para el logro de metas preestablecidas de c-LDL, comúnmente son inadecuados los criterios de inclusión, debido a que impiden la identificación de porcentajes significativos de pacientes con riesgo cardiovascular alto que podrían obtener beneficios al recibir estatinas, al mismo tiempo que existe el riesgo de sobretratar a pacientes con riesgo cardiovascular bajo o muy bajo que, a 10 años, en realidad no obtendrían beneficios netos al recibir tratamiento con estatinas.
- *Nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular.* Además del abandono de la estrategia basada en cifras meta de c-LDL, de la insistencia en la utilidad de

las modificaciones favorables en el estilo de vida y de la recomendación para la administración preferencial de estatinas, un aspecto decisivo planteado en el paradigma de las Guías ACC/AHA-2013 es la identificación de cuatro grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas. Las características de los pacientes incluidos en un determinado grupo son excluyentes respecto de las de los pacientes de otros grupos; los elementos que permitieron la identificación de estos grupos son, respectivamente:<sup>8,12</sup>

- No obstante que los estudios clínicos controlados evaluados no ofrecen información significativa acerca de la magnitud de la reducción del riesgo cardiovascular alcanzada con diferentes cifras meta de c-LDL, sí fue posible evaluar los resultados obtenidos con dosis bajas o altas de estatinas vs placebo vs grupos control no tratados y, por tanto, también fue posible identificar a los grupos de pacientes que obtuvieron beneficios netos al recibir tratamiento con estatinas.
- Los únicos tipos de pacientes en los que no pudieron documentarse beneficios derivados de la administración de estatinas fueron los pacientes con insuficiencia renal que requerían diálisis y los ubicados en los grupos II a IV de la Escala NYHA (*New York Heart Association*), utilizada internacionalmente para la valoración funcional de la insuficiencia cardíaca.

En el **Cuadro 3** se describen las respectivas características de los grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas en el nuevo paradigma para el manejo del riesgo cardiovascular expuesto en las Guías ACC/AHA-2013; también se enlistan las diferentes estatinas disponibles en México, su correspondien-



**Cuadro 3.** Grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas disponibles en México; intensidad, dosis diarias e indicaciones de éstas<sup>8,12-14</sup>

Grupo	Características		Indicaciones para la administración de estatinas en función del subgrupo de pacientes y la intensidad de la estatina	
	Estatina de intensidad alta	Estatina de intensidad moderada		
1	Pacientes de más de 21 años de edad con enfermedad cardiovascular aterosclerótica demostrada: síndrome isquémico coronario agudo o antecedente de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria u otra, evento vascular cerebral, síndrome isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica que se sospeche sea de origen aterosclerótico		Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y edad $\leq 75$ años	Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y edad $\geq 75$ años
2	Pacientes con c-LDL $\geq 190$ mg/dL		Pacientes con c-LDL $\geq 190$ mg/dL	Pacientes con c-LDL $\geq 190$ mg/dL e intolerancia a las dosis altas de estatina
3	Pacientes con diabetes mellitus de 40 a 75 años de edad con c-LDL entre 70 y 189 mg/dL y sin enfermedad cardiovascular clínica		Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7.5\%$	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\leq 7.5\%$
4	Pacientes sin diabetes mellitus y sin enfermedad cardiovascular clínica con c-LDL de 70 a 189 mg/dL		Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 7.5\%$	Pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años $\leq 7.5\%$

**Dosis diarias recomendadas de estatinas de intensidad alta disponibles en México (producen reducciones  $\geq 50\%$  en las concentraciones plasmáticas de c-LDL):**

- Atorvastatina: 40 a 80 mg
- Rosuvastatina: 20 a 40 mg

**Dosis diarias recomendadas de estatinas de intensidad moderada disponibles en México (producen reducciones de 30 a 50% en las concentraciones plasmáticas de c-LDL):**

- Atorvastatina: 10 a 20 mg
- Fluvastatina XL: 80 mg
- Pitavastatina: 2 a 4 mg
- Pravastatina: 40 a 80 mg
- Rosuvastatina: 5 a 10 mg
- Simvastatina: 20 a 40 mg

\* Se omite la mención de las estatinas de intensidad baja porque disminuyen menos de 30% las cifras de c-LDL y no han demostrado eficacia suficiente para la reducción del RCV.  
c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

te intensidad de acción para la reducción del c-LDL y sus respectivas dosis diarias recomendadas e indicaciones para los pacientes incluidos en cada grupo.<sup>8,12-14</sup>

En el **Cuadro 3** se alude a pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años  $\geq 7.5\%$  o  $\leq 7.5\%$ ; este cálculo del riesgo cardiovascular se realiza usando la

calculadora de riesgo cardiovascular aterosclerótico (*ASCVD Risk Estimator*) publicada por el ACC y la AHA en 2014; esta herramienta se utiliza en pacientes sin enfermedad cardiovascular diagnosticada y c-LDL  $\leq 190$  mg/dL, y en ella los factores para la disminución óptima del riesgo cardiovascular son: CT = 170 mg/dL, c-HDL = 50 mg/dL, presión arterial

sistólica = 110 mmHg, no recibir tratamiento antihipertensivo y ser un paciente no diabético y no fumador.<sup>15</sup>

Desafortunadamente, como lo declaran estas propias guías, estas tablas no son válidas para personas de origen hispanico, razón por la que la Norma Oficial Mexicana (NOM) propone para el cálculo en pacientes en mediano riesgo (sujetos con más de un factor de riesgo, sin enfermedad cardiovascular y no diabéticos), el uso de las tablas de Framingham (riesgo de mortalidad cardiovascular y enfermedad cardiovascular) y más recientemente –en el proyecto de la nueva NOM– el uso de las tablas de Globorisk adaptadas para México, que calculan sólo el riesgo de mortalidad cardiovascular.<sup>16</sup>

Los estudios clínicos controlados realizados con atorvastatina antes de 2013 constituyeron uno de los pilares más importantes para el cambio de paradigma en el control de las dislipidemias establecido en las Guías ACC/AHA; para la elaboración de estas guías:

- Atorvastatina aportó 11 estudios: 4D, ALLIANCE, ASPEN, GREACE, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT, SPARCL, TNT, CARDS, ASCOT-LLA.
- Pravastatina, ocho estudios: CARE, LIPID, PROVE-IT, MEGA, WOSCOPS, GISSI-P, PROSPER, ALLHAT.
- Simvastatina, cinco estudios: A-Z, HPS, IDEAL, SEARCH, 4S.
- Rosuvastatina, cuatro estudios: AURORA, CORONA, JUPITER, GISSI-HF9.
- Fluvastatina, dos estudios: LIPS, ALERT.
- Lovastatina, un estudio: AFCAPS.
- Los medicamentos no estatínicos, 12 estudios: ACCORD, HATS, SEAS, SHARP,

AIM-HIGH, CDP, FIELD, HHS, LRC, VA-HIT, JELIS, GISSI-HF.

### Grupos de tratamiento ACC/AHA-2013: evidencia clínica con atorvastatina

- *Pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida.* Este rubro incluye seis estudios clínicos controlados desarrollados entre 2002 y 2009 con la participación de un total de 31,824 pacientes; en estos estudios las diferentes dosis de atorvastatina evaluadas –principalmente la de 80 mg una vez al día– demostraron superioridad significativa sobre placebo, los cuidados médicos convencionales, pravastatina y simvastatina para mejorar sustancialmente el perfil lipídico y producir destacadas reducciones en el riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular aterosclerótico, con un aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad (**Cuadro 4**).<sup>17-22</sup>
- *Pacientes con c-LDL  $\geq$  190 mg/dL.* Aún no se han realizado estudios clínicos controlados de desenlaces duros con atorvastatina en esta población de pacientes; sin embargo, atorvastatina está indicada para la reducción del c-LDL en estos pacientes, en función de los datos clínicos del Estudio ASAP, en el que la dosis de 80 mg de atorvastatina produjo reducción del c-LDL de incluso 51% en pacientes con hipercolesterolemia familiar.
- *Pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular clínica.* El estudio clínico controlado *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) se diseñó *ex profeso* para evaluar los efectos de atorvastatina sobre el perfil lipídico y la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en un grupo de 2838 pacientes con diabetes mellitus –de 40 a 75 años de edad– atendidos



**Cuadro 4.** Evidencia con atorvastatina en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida<sup>17,22</sup> (Continúa en la siguiente página)

Estudio (autores, año de publicación)	Pacientes	Intervención	Resultados principales
GREACE (Athyros y col., 2002) <sup>17</sup>	n = 1,600 pacientes de 60 a 75 años de edad con coronario-patía establecida	Atorvastatina (dosis de 10 a 80 mg/día; promedio de 24 mg/día) vs "cuidados médicos convencionales"; seguimiento durante ~3 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina mejoró el perfil lipídico en 95 a 97% de pacientes, con reducciones significativas en el CT (-36%), el c-LDL (-46%), los TGC (-31%) y el c-no-HDL (-44%), e incremento en el c-HDL (+7%).</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para reducir la recurrencia de enfermedad cardiovascular y disminuir la prevalencia de muerte por causas cardiovasculares (24.5% con "cuidados médicos convencionales" vs 12% con atorvastatina; RR: 0.49; IC<sub>95</sub>: 0.27 a 0.73, p &lt; 0.0001).</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para disminuir la mortalidad total (RR: 0.57; IC<sub>95</sub>: 0.39 a 0.78, p = 0.0021), la mortalidad por causas coronarias (RR: 0.53; IC<sub>95</sub>: 0.29 a 0.74, p = 0.0017), la morbilidad coronaria (RR: 0.46; IC<sub>95</sub>: 0.25 a 0.71, p &lt; 0.0001) y el evento vascular cerebral (RR: 0.53; IC<sub>95</sub>: 0.30 a 0.82, p = 0.034).</li> <li>• Tasa de suspensión por efectos adversos equiparable entre atorvastatina (0.75%) y "cuidados médicos convencionales" (0.4%).</li> </ul>
ALLIANCE (Koren y col., 2004) <sup>18</sup>	n = 2,442 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida e hipertensión	Atorvastatina (80 mg/día) vs "cuidados médicos convencionales"; seguimiento durante ~5 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico, con reducciones significativas en el CT (-24.1 vs -15.5% con el comparador; p &lt; 0.0001), el c-LDL (-34.3 vs -23.3% con el comparador, p &lt; 0.0001) y los TGC (-7.4 vs -2.4% con el comparador; p &lt; 0.01).</li> <li>• Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con atorvastatina: muerte por causas cardiovasculares (23.7 vs 27.2% con el comparador; HR: 0.83; IC<sub>95</sub>: 0.71 a 0.97; p = 0.020), infarto de miocardio no fatal (4.37 vs 7.7% con el comparador; HR: 0.52; IC<sub>95</sub>: 0.38 a 0.74; p = 0.0002), reanimación por paro cardíaco (0.2 vs 0.4% con el comparador; HR: 0.37; IC<sub>95</sub>: 0.07 a 1.89; p = 0.229), revascularización cardíaca (16.2 vs 18.4% con el comparador; HR: 0.84; IC<sub>95</sub>: 0.70 a 1.02; p = 0.080), hospitalización por angina inestable (10.4 vs 12.0% con el comparador; HR: 0.83; IC<sub>95</sub>: 0.65 a 1.05; p = 0.125).</li> <li>• Prevalencia equiparable de eventos adversos entre atorvastatina (40%) vs el comparador (42%); los más frecuentes fueron: dolor pectoral, fibrilación auricular, neumonía, celulitis y hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con estatinas, con mayores disminuciones en el c-LDL (-51% con atorvastatina vs -22% con pravastatina; p &lt; 0.001).</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con estatinas: sin cambios con pravastatina vs reducción adicional de -32% con atorvastatina (p &lt; 0.001).</li> <li>• Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con atorvastatina: 26.3% con pravastatina vs 22.4% con atorvastatina, con reducción neta de 16% favorable para atorvastatina en el HR para la ocurrencia de eventos cardiovasculares (IC<sub>95</sub>: 5 a 26; p = 0.02).</li> <li>• Eficacia consistente y continua favorable para atorvastatina para reducir la necesidad de revascularización (-1.4%; p = 0.04) y el riesgo de angina inestable (-2.9%; p = 0.02).</li> <li>• En ninguno de los dos grupos ocurrieron casos de rabdomiólisis; elevación de la alanina aminotransferasa en 1.1% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p &lt; 0.001); elevación de la creatinina en 2.7% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p = 0.23).</li> </ul>
PROVE-IT-TIMI 22 (Cannon y col., 2004) <sup>19</sup>	n = 4,162 pacientes con hospitalización reciente por síndrome isquémico coronario agudo	Atorvastatina (80 mg/día) vs pravastatina (40 mg/día); seguimiento durante ~2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superioridad de atorvastatina para mejorar el perfil lipídico en pacientes que ya habían recibido previamente tratamiento con estatinas: sin cambios con pravastatina vs reducción adicional de -32% con atorvastatina (p &lt; 0.001).</li> <li>• Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con atorvastatina: 26.3% con pravastatina vs 22.4% con atorvastatina, con reducción neta de 16% favorable para atorvastatina en el HR para la ocurrencia de eventos cardiovasculares (IC<sub>95</sub>: 5 a 26; p = 0.02).</li> <li>• Eficacia consistente y continua favorable para atorvastatina para reducir la necesidad de revascularización (-1.4%; p = 0.04) y el riesgo de angina inestable (-2.9%; p = 0.02).</li> <li>• En ninguno de los dos grupos ocurrieron casos de rabdomiólisis; elevación de la alanina aminotransferasa en 1.1% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p &lt; 0.001); elevación de la creatinina en 2.7% de pacientes con pravastatina y en 3.3% con atorvastatina (p = 0.23).</li> </ul>

**Cuadro 4.** Evidencia con atorvastatina en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida<sup>17,22</sup> (Continuación)

Estudio (autores, año de publicación)	Pacientes	Intervención	Resultados principales
TNT (LaRosa y col., 2005) <sup>20</sup>	n = 10,001 pacientes con enfermedad cardiovascular estable y c-LDL < 130 mg/dL	Atorvastatina (10 mg/día) vs atorvastatina (80 mg/día); seguimiento durante ~4.9 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superioridad de la dosis de atorvastatina de 80 mg/día para mantener en forma continua valores más bajos de c-LDL que la dosis de 10 mg/día (77 vs 101 mg/dL).</li> <li>• Prevalencia más significativa de eventos cardiovasculares mayores con la dosis de atorvastatina de 10 mg/día (10.9%) que con la de 80 mg/día (8.7%) (HR: 0.78, IC<sub>95</sub>: 0.69 a 0.89, p &lt; 0.001).</li> <li>• Prevalencias menores de eventos cardiovasculares con la dosis de atorvastatina de 80 mg/día: muerte por enfermedad cardiovascular (2.0 vs 2.5% con 10 mg/día; HR: 0.80, IC<sub>95</sub>: 0.61 a 1.03, p &lt; 0.001), infarto de miocardio no fatal (4.9 vs 6.2% con 10 mg/día; HR: 0.78, IC<sub>95</sub>: 0.66 a 0.93, p = 0.04) y evento vascular cerebral fatal o no fatal (2.3 vs 3.1% con 10 mg/día; HR: 0.75, IC<sub>95</sub>: 0.59 a 0.96, p = 0.02).</li> <li>• Elevación persistente de 0.2% en la aminotransferasa hepática con la dosis de atorvastatina de 10 mg/día y de 1.2% con la de 80 mg/día (p &lt; 0.001).</li> </ul>
SPARCL (Amarencio y col., 2007) <sup>21</sup>	n = 4,731 pacientes con enfermedad cardiovascular o síndrome isquémico transitorio	Atorvastatina (80 mg/día) vs placebo; seguimiento durante ~4.9 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las reducciones ≥ 50% en el c-LDL logradas con atorvastatina correlacionaron con 31% de disminución en el riesgo de evento vascular cerebral (HR: 0.69, IC<sub>95</sub>: 0.55 a 0.87, p = 0.0016), de 33% en el riesgo de evento vascular cerebral isquémico (p = 0.0018), y con reducción neta de ~37% en la prevalencia de eventos coronarios mayores (p = 0.0323).</li> <li>• El tratamiento con atorvastatina no incrementó el riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico (p = 0.8864).</li> <li>• Aun cuando se observaron algunas elevaciones persistentes de las enzimas hepáticas, atorvastatina no incrementó la incidencia de mialgias o de rabdomiólisis</li> </ul>
IDEAL (Wagner y col., 2009) <sup>22</sup>	n = 8,888 pacientes con infarto de miocardio previo	Atorvastatina (80 mg/día) vs simvastatina (20 a 40 mg/día); seguimiento durante ~4.8 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir de un c-LDL basal de ~121.5 mg/dL, superioridad de atorvastatina para la reducción significativa de este parámetro (-40.5 mg/dL con atorvastatina vs -17.5 mg/dL con simvastatina)</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para la disminución en el riesgo de eventos coronarios mayores –muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio agudo no fatal, reanimación por paro cardíaco– (HR: 0.89, IC<sub>95</sub>: 0.78 a 1.01, p = 0.07).</li> <li>• Superioridad de atorvastatina para la disminución del riesgo de recurrencia de infarto de miocardio agudo no fatal (HR: 0.83, IC<sub>95</sub>: 0.71 a 0.98, p = 0.02), eventos coronarios (HR: 0.84, IC<sub>95</sub>: 0.76 a 0.91, p &lt; 0.001), eventos cardiovasculares de cualquier tipo (HR: 0.84, IC<sub>95</sub>: 0.78 a 0.91, p &lt; 0.001) y eventos cardiovasculares mayores (HR: 0.87, IC<sub>95</sub>: 0.78 a 0.98, p = 0.02).</li> <li>• Incidencia de eventos adversos semejante en todos los grupos; los más frecuentes: mialgia, diarrea, dolor abdominal, náuseas</li> </ul>

ALLIANCE: *Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events*. GREACE: *GRek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation*. IDEAL: *Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering*. PROVE-IT-TIMI 22: *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*. SPARCL: *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*. TNT: *Treating to New Targets*.

CT: colesterol total; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TGC: triglicéridos; c-no-HDL: colesterol no-HDL; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; RR (*risk ratio*): margen de riesgo; IC<sub>95</sub>: intervalo de confianza; HR (*hazard ratio*): cociente de riesgo.



en 132 centros del Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda, que se distribuyeron al azar para recibir placebo o atorvastatina (10 mg una vez al día) y vigilados durante 3.9 años.<sup>23,24</sup>

El perfil lipídico de los participantes que recibieron tratamiento activo con atorvastatina mejoró significativamente en el transcurso del estudio, puesto que la administración de la estatina produjo disminuciones de -40.9% en los valores de c-LDL (IC<sub>95</sub>: 40.1 a 41.6,  $p < 0.0001$ ), de -38.1% en los de colesterol no-HDL (c-no-HDL; IC<sub>95</sub>: 37.2 a 39.0,  $p < 0.0001$ ) y de -24.3% en las concentraciones de ApoB (IC<sub>95</sub>: 23.4 a 25.2,  $p < 0.0001$ ), al mismo tiempo que indujo un incremento promedio de +1.6% en las concentraciones de c-HDL (IC<sub>95</sub>: 1.0 a 2.1,  $p < 0.0001$ ).<sup>23</sup>

Debido a que las reducciones en las concentraciones plasmáticas de ApoB fueron significativas y continuas –independientemente de cualquier meta de c-LDL lograda por el paciente al recibir atorvastatina–, los autores del Estudio CARDS plantearon en sus conclusiones que las concentraciones de ApoB proporcionan una meta más consistente para el tratamiento mediante estatinas que las concentraciones de c-LDL o de c-no-HDL.<sup>23</sup>

De acuerdo con los resultados del Estudio CARDS, la administración de atorvastatina es segura en pacientes diabéticos con elevaciones moderadas en el c-LDL y eficaz para disminuir el riesgo de un primer evento cardiovascular, incluido el evento vascular cerebral. En efecto, el tratamiento con atorvastatina disminuyó en -36% el riesgo de eventos coronarios agudos, en -31% la necesidad de revascularización, en -27% la tasa de mortalidad cardiovascular y en -48% el riesgo de evento vascular cerebral.<sup>24</sup>

- *Pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular ni diabetes mellitus.* En el estudio clínico controlado ASCOT-LLA (*Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), publicado en 2003, todos los participantes ( $n = 19,342$ ) tenían colesterol total  $\leq 250$  mg/dL y 24% de ellos eran diabéticos. Prácticamente el total de esta población de pacientes tenía tres o más factores de riesgo cardiovascular o marcadores indicativos de éste: hipertensión arterial (100%), edad  $> 55$  años (81%), microalbuminuria o proteinuria (62%), tabaquismo (33%), antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana (26%), relación CT/c-HDL  $> 6$  (14%), alteraciones electrocardiográficas (14%), hipertrofia ventricular izquierda (14%), evento vascular cerebral previo (10%) y enfermedad arterial periférica (5%).<sup>25</sup>

De 19,342 participantes, 10,305 fueron elegibles para tratamiento hipolipemiante y se distribuyeron de manera aleatoria para recibir placebo o tratamiento activo con atorvastatina (10 mg, una vez al día), fijando como objetivo primario la ocurrencia de infarto de miocardio no fatal (incluido el silente) o de enfermedad coronaria fatal.<sup>25</sup>

Respecto de placebo, atorvastatina demostró superioridad para la reducción de las siguientes variables cardiovasculares: mortalidad cardiovascular (1.4% con atorvastatina vs 1.6% con placebo; cociente de riesgo [HR]: 0.90, IC<sub>95</sub>: 0.66 a 1.23,  $p = 0.5066$ ), total de episodios cardiovasculares y procedimientos (7.5% con atorvastatina vs 9.5% con placebo; HR: 0.79, IC<sub>95</sub>: 0.69 a 0.90,  $p = 0.0005$ ), total de episodios coronarios (3.4% con atorvastatina vs 4.8% con placebo; HR: 0.71, IC<sub>95</sub>: 0.59 a 0.86,  $p = 0.0005$ ), y evento

vascular cerebral fatal y no fatal (1.7% con atorvastatina vs 2.4% con placebo; HR: 0.73, IC<sub>95</sub>: 0.56 a 0.96, p = 0.0236).<sup>25</sup>

### Guías publicadas después de 2013

El criterio consistente en prescribir un tratamiento no necesariamente basado en cifras meta de c-LDL causó un importante revuelo en el mundo del tratamiento de las dislipidemias; algunas guías posteriores sostienen este criterio, aunque ligeramente modificado, mientras que otras conservan la recomendación de alcanzar determinadas concentraciones de c-LDL según el nivel de riesgo del paciente.

En general, la administración de las estatinas como base del tratamiento –y su clasificación e indicación según la intensidad de su efecto– fue bien aceptada y se sostiene en la mayor parte de las nuevas guías, en especial en pacientes en riesgo alto o muy alto. También existe acuerdo en cuanto a que la relación riesgo-beneficio de la administración de estatinas es adecuada en pacientes adultos de menos de 75 años de edad.

El cálculo de riesgo usando las tablas sugeridas por las Guías ACC/AHA ha sido muy criticado, y la mayor parte de las guías más recientes recomienda otros baremos o sistemas para la estratificación del riesgo.

Las Guías de la *National Lipid Association* (NLA: Asociación Nacional de Lípidos) de Estados Unidos difieren de las Guías ACC/AHA en que sostienen el criterio de metas, basadas principalmente en el c-no-HDL, que pueden alcanzarse con estatinas o con combinaciones farmacológicas.<sup>26</sup>

En 2016, el ACC publicó el Consenso de Expertos para un Camino en la Toma de Decisiones para el Uso de los Medicamentos no Estatínicos, que es un agregado que se hace a las Guías de 2013,

en vista de la publicación de los estudios *Heart Protection Study–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS THRIVE), que prácticamente concluyen con la opción de la administración de la niacina como complemento para las estatinas; asimismo, el estudio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) abre la posibilidad de agregar ezetimiba a las estatinas para aumentar sus efectos, y han aparecido anticuerpos monoclonales para la convertasa de proproteínas subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), acerca de los que se cuenta con información previa respecto de su efecto mayor en las concentraciones de c-LDL y datos iniciales de su probable efecto reductor de desenlaces cardiovasculares. Estas recomendaciones conservan el criterio de no establecer metas definidas de c-LDL.<sup>27</sup>

También en 2016 se publicaron las recomendaciones de la Fuerza de Tareas de los Servicios de Prevención de Estados Unidos que, en general, siguen los lineamientos de las Guías ACC/AHA-2013, con modificaciones discretas.<sup>28</sup>

Las Guías ESC/EAS (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) referentes a la evaluación y el tratamiento de las dislipidemias difieren en manera importante de las guías estadounidenses, porque proponen para la estratificación del riesgo el uso de las tablas europeas SCORE y establecen metas de c-LDL por alcanzar de acuerdo con el riesgo del paciente, además de que sugieren calcular el porcentaje de la brecha terapéutica (nivel actual/nivel por lograr) para así recomendar la estatina con la que pueda alcanzarse este porcentaje de reducción.<sup>29</sup>

En el caso de los pacientes diabéticos, los estándares de calidad 2017 de la *American Diabetes Association* (ADA) se apegan en general a las recomendaciones de las Guías AHA/ACC y a la modificación del ACC de 2016.<sup>30</sup>



El nuevo algoritmo 2017 para la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE), que es un suplemento a las Guías de 2017 para el tratamiento de la diabetes tipo 2, amplía las categorías de riesgo porque incluye un nuevo grupo de riesgo “extremo”, junto con los grupos de riesgo “muy alto” y “alto”, y establece metas de c-LDL < 55 mg/dL para los pacientes en riesgo extremo y < 80 mg/dL de c-no-HDL, < 150 mg/dL de triglicéridos y < 70 mg/dL de ApoB.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES Y ASPECTOS DESTACADOS

En 2013, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) publicaron sus guías para el manejo del colesterol plasmático tendiente a la reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes adultos; en estas guías, se establece un nuevo paradigma en el que se descarta el tratamiento tradicional basado en metas preestablecidas para el colesterol LDL (c-LDL), debido a que en los estudios clínicos no resultaba clara la magnitud de disminución del riesgo cardiovascular correspondiente a diferentes metas de c-LDL, además de que no se concedía importancia suficiente a los potenciales eventos adversos al prescribir distintas combinaciones farmacológicas en el intento de lograr las concentraciones de c-LDL más bajas posibles.

En este nuevo paradigma de manejo se insiste en las modificaciones favorables en el estilo de vida y se recomienda la administración preferencial de estatinas, en vista de que en una gran cantidad de estudios controlados y con distribución al azar había podido demostrarse que la administración de estatinas no sólo mejora significativamente el perfil lipídico del paciente, sino que además

disminuye en un grado no menos importante la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en la prevención primaria y en la secundaria, porque las estatinas atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta. Otro aspecto decisivo del nuevo paradigma consiste en la identificación de los grupos de pacientes que, tomando como base los resultados de estudios extensos, podrían beneficiarse con la administración de estatinas.

No obstante que el ACC y la AHA emitieron en 2013 su recomendación para la administración de estatinas con el fin de normalizar el perfil lipídico y disminuir el riesgo cardiovascular, en un periodo previo, comprendido entre 2002 y 2009, se habían realizado estudios importantes con aproximadamente 55,000 pacientes, en los que atorvastatina, estatina autorizada en 1996, había demostrado beneficios significativos en pacientes incluidos en por lo menos tres de los grupos de tratamiento establecidos por el ACC y la AHA, ya sea que tuvieran o no enfermedad cardiovascular establecida y se hallaran o no afectados por la diabetes mellitus. En efecto, atorvastatina ha demostrado en el transcurso de dos décadas una destacada superioridad sobre placebo y otras estatinas (pravastatina, simvastatina) para mejorar sustancialmente el perfil lipídico y producir destacadas reducciones en el riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular aterosclerótico, con favorable perfil de seguridad y tolerabilidad.

Las estatinas, entre las que destaca atorvastatina, no solamente han permitido, entre la gran cantidad de pacientes que las toman con regularidad, la disminución de desenlaces cardiovasculares catastróficos y la ganancia de tiempo de vida con calidad, sino que además han legado un conocimiento más profundo de la biología de los lípidos y el efecto de sus alteraciones en la salud humana.

## REFERENCIAS

- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular; perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):299-310.
- Castillo-Arocha I, Armas-Rojas NB, Dueñas-Herrera A, et al. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2010;29(4):479-88.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares; nota descriptiva, enero de 2015. Disponible: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/); consultado: febrero 24, 2017.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). México: perfil de enfermedades cardiovasculares 2014. Disponible: [http://www.paho.org/hq/index.php?cx=014283770845240200164%3Aprvkaxcnku0&q=mexico+enfermedades+cardiovasculares&searchword=&cof=FORID%3A0&searchphrase=all&scope=1&option=com\\_search&Itemid=40145&ie=utf8&site=who&client=amro\\_es&proxystylesheet=amro\\_es&output=xml\\_no\\_dtd&oe=utf8&getfields=doctype&ai=41037#gsc.tab=0&gsc.q=mexico%20enfermedades%20cardiovasculares&gsc.page=1](http://www.paho.org/hq/index.php?cx=014283770845240200164%3Aprvkaxcnku0&q=mexico+enfermedades+cardiovasculares&searchword=&cof=FORID%3A0&searchphrase=all&scope=1&option=com_search&Itemid=40145&ie=utf8&site=who&client=amro_es&proxystylesheet=amro_es&output=xml_no_dtd&oe=utf8&getfields=doctype&ai=41037#gsc.tab=0&gsc.q=mexico%20enfermedades%20cardiovasculares&gsc.page=1); consultado: febrero 24, 2017.
- Trentman TL, Avey SG, Ramakrishna H. Current and emerging treatments for hypercholesterolemia: a focus on statins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors for perioperative clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016;32(4):440-5.
- Schultz AE, Snider MJ, Blais DM, Gulati M. Statin desensitization in a patient with probable familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2015;9 (4):597-601.
- Alcocer L. Las nuevas guías ACC/AHA/NHLBI 2013 (ATP IV): un cambio radical en el manejo del riesgo cardiovascular. J&C Ediciones Médicas, México, 2014.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-60.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia; Part 1: full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
- Secretaría de Salud, México. NORMA Oficial Mexicana NOM037SSA22012, para prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Diario Oficial de la Federación (DOF), México, 13/07/2012.
- Alcocer L, Hernández y Hernández H, Navarro-Robles J. Probable influencia de las Guías de la ACC/AHA 2013 sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia en la nueva Norma Oficial Mexicana para el manejo de los niveles inadecuados de lípidos. *Rev Mex Cardiol* 2015;26(1):34-8.
- Abufhele A, Acevedo M, Varleta P, et al. Nuevas guías ACC/AHA 2013 en el manejo del colesterol: una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Chil Cardiol* 2014;33:136-41.
- Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores-Le-Roux JA. Las guías estadounidenses de dislipemia: fortalezas y debilidades. *Rev Esp Cardiol Supl* 2015;15(A):18-21.
- American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). ASCVD Risk Estimator. Disponible: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-estimator/>; consultado: febrero 26, 2017.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):339-55.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal *versus* "usual" care in secondary coronary heart disease prevention; the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):220-8.
- Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.
- Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol* 2009;25(11):e362-9.
- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55(3):473-80.



24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435): 685-96.
25. Erviti J, Brugos A. Estudio ASCOT-LLA (Atorvastatina en hipertensos con colesterol normal): revisión bibliográfica y evaluación crítica. *Bol Inf Farmacoter Navarra* 2003;11(3):17-22.
26. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia; part 1: executive summary. *J Clin Lipidol* 2014;8(5):473-88.
27. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):92-125.
28. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al; US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;316(19):1997-2007.
29. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
30. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes, 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S1-135.
31. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm, 2017, executive summary. *Endocr Pract* 2017;23(2):207-238.

### 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.



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

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

con **Doble acción**

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



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

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

- Lumbalgias • Dorsalgias • Ciáticas
- Cervicalgias • Algias 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>**





## Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos

Rebolledo-García D<sup>1</sup>, González-Vargas PO<sup>2</sup>, Salgado-Calderón I<sup>3</sup>

### Resumen

En la actualidad el síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la causa más frecuente de parálisis flácida aguda. La forma clásica de síndrome no ha sufrido modificaciones importantes en su comportamiento clínico; sin embargo, el espectro de variantes clínicas del síndrome es extenso, sustentado en los avances de la biología molecular y la inmunología que han permitido caracterizar mejor estas formas del síndrome de Guillain-Barré. Los anticuerpos anti-gangliósidos han reestructurado los criterios porque aumentan la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico; debido a ello, los criterios clásicos son insuficientes para lograr una adecuada clasificación y discriminar los imitadores del síndrome. La evolución de los criterios debe cambiar la perspectiva en el abordaje del cuadro y normar la conducta terapéutica, sin sobrepasar el juicio clínico de la práctica médica diaria.

**PALABRAS CLAVE:** Guillain-Barré; anticuerpos.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):72-81.

## Guillain-Barre syndrome: older and news concepts.

Rebolledo-García D<sup>1</sup>, González-Vargas PO<sup>2</sup>, Salgado-Calderón I<sup>3</sup>

### Abstract

Currently, Guillain-Barre syndrome (GBS) is the most frequent cause of acute flaccid paralysis. The classical form of syndrome has not undergone major changes in their clinical behavior; however, the spectrum of clinical variants of the syndrome is extensive, supporting advances in molecular biology and immunology have allowed better characterize these forms of GBS. The anti-ganglioside antibodies have restructured the criteria because they increase the sensitivity and specificity of diagnosis; because of this, the traditional criteria are inadequate for appropriated classification and discriminate imitators of the syndrome. The evolution of the criteria should change the perspective in addressing the box and regulate the therapeutic approach, without exceeding the clinical trial of daily medical practice.

**KEYWORDS:** Guillain-Barre syndrome; Antibodies.

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

<sup>2</sup> Neurólogo, Centro Médico Adolfo Lopez Mateos, Toluca, Estado de México, México.

<sup>3</sup> Epidemiólogo, Unidad de Medicina Familiar 222, IMSS, Toluca, Estado de México, México.

**Recibido:** 24 de mayo 2017

**Aceptado:** octubre 2017

### Correspondencia

Dr. Daniel Rebolledo Garcia  
mrs.\_anderson@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, González-Vargas PO, Salgado-Calderón I. Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):72-81. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1922>



## ANTECEDENTES

El síndrome de Guillain-Barré constituye la primera causa de parálisis flácida aguda en los hospitales de primer y segundo nivel de atención en México. La concepción actual de este grupo de neuropatías autoinmunitarias de evolución aguda con secuelas crónicas ha obligado a revisar los mecanismos fisiopatogénicos básicos, epidemiológicos, inmunológicos y clínicos debido al gran espectro clínico que presentan, por lo que los criterios actuales de diagnóstico deben estar sustentados en los ámbitos mencionados, lo que obliga al médico a clasificar adecuadamente la enfermedad, que puede repercutir a largo plazo en la funcionalidad global del paciente y permite discriminar adecuadamente el efecto de “traslape” con otras causas de neuropatía sobreagregadas o diferenciales. Por tanto, el objetivo de este trabajo es revisar los principios básicos y fenotípicos del síndrome de Guillain-Barré que soportan la experiencia clínica del médico, imprescindibles al momento del abordaje diagnóstico.

### Antecedentes históricos

En la primera edición de *Clinical lectures* de 1848, Robert Graves propuso que en la “*épidémie du Paris*” la parálisis flácida aguda tenía su origen en la lesión de los nervios periféricos.<sup>1</sup> Fue la primera ocasión en la que se distinguió una parálisis de origen central. En 1858 Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat describió de manera formal la “Ascending paralysis”, conocida hasta 1876 como la parálisis de Landry. Posteriormente Ostler en 1892 realizó la descripción de seis tipos de polineuropatía y acuñó el nombre de polineuritis aguda febril en el que consideraba que algunos pacientes de Landry probablemente cursaron con un proceso inflamatorio de la médula espinal. Los casos descritos por Ostler son similares a lo que ahora se conoce como síndrome de Guillain-Barré con la diferencia

de que estos últimos no tienen cuadro febril de manera estricta. En 1916 Guillain, Barré y Strohl describieron las características de la forma clásica del cuadro; por su parte, Miller-Fisher en 1958 contribuyó con la descripción de una variante consistente: oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Finalmente, Dyck y su grupo, en 1975, describieron una variante crónica como polineurorradiculopatía recurrente.<sup>2-4</sup>

### Epidemiología

En dos metanálisis<sup>5,6</sup> realizados en 2011 por los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos se estimó la incidencia del síndrome de Guillain-Barré en todo el mundo en 0.89-1.89 casos por 100,000 habitantes/año con predominio del género masculino de 1.78:1; 60% de los casos tuvieron previamente un episodio infeccioso; este hallazgo de importancia se ejemplifica con *Campylobacter jejuni*, con reportes de 0.25-0.65 casos por cada 100,000 habitantes/año únicamente atribuidos a este agente; históricamente toma relevancia a partir de un brote de síndrome de Guillain-Barré en la provincia de Hubei en el norte de China por su vínculo con 12 casos confirmados por diagnóstico histopatológico, lo que sustentó el estudio del mimetismo molecular antigénico.<sup>7-9</sup> La infección subclínica por citomegalovirus produce 0.6-2.2 casos por cada 100,000 habitantes/año; relación conocida desde 1967, en la que predomina la afección de nervios craneales y la pérdida auditiva, de manera similar a la infección congénita; algunas series europeas<sup>10,11</sup> refieren que 70% se clasifica como polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA) y 7% como axonal. En México, en un metanálisis multicéntrico de 2014, Domínguez-Moreno y su grupo<sup>12</sup> describieron la incidencia en 0.89-1.89/100,000 personas por año, la mortalidad se aproxima a 0.16/100,000 personas por año, cifras similares a las encontradas en la bibliografía internacional.

**Caracterización de las variantes por criterio inmunológico**

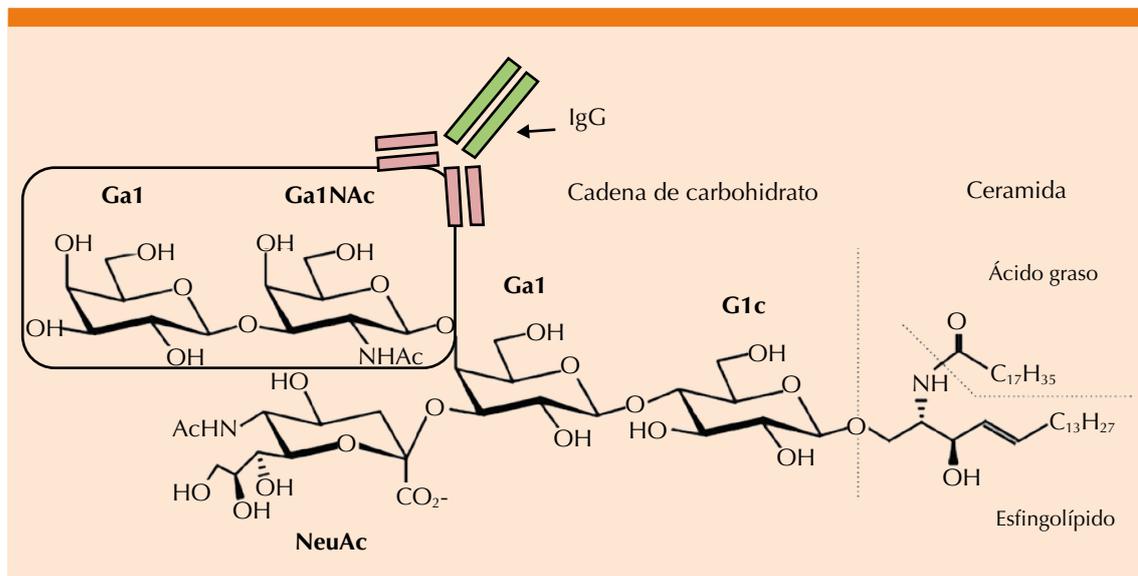
Los glucoesfingolípidos son residuos de carbohidratos unidos a una fracción de lípidos (esfingolípidos y ceramidas principalmente) por un enlace glucosídico; cuando éstos presentan en la fracción del carbohidrato uno o más ácidos siálicos (ácido N-acetilneuramínico, N-acetilglucosilneuramínico) son conocidos como gangliósidos (**Figura 1**).<sup>13</sup> En el sistema nervioso central de los vertebrados se han caracterizado hasta 188 tipos, cuya principal función es formar parte de las membranas celulares de las células de sostén (glía) del sistema nervioso central y periférico formadoras de mielina; blancos moleculares clásicos de los anticuerpos anti-gangliósidos de superficie que contribuyen al proceso de inflamación-desmielinización del nervio periférico en el síndrome de Guillain-Barré.

Los trabajos de Yuki y colaboradores<sup>14</sup> contribuyeron a caracterizar las variantes del síndrome de Guillain-Barré con base en el antígeno del subtipo gangliósido de mielina contra el que se

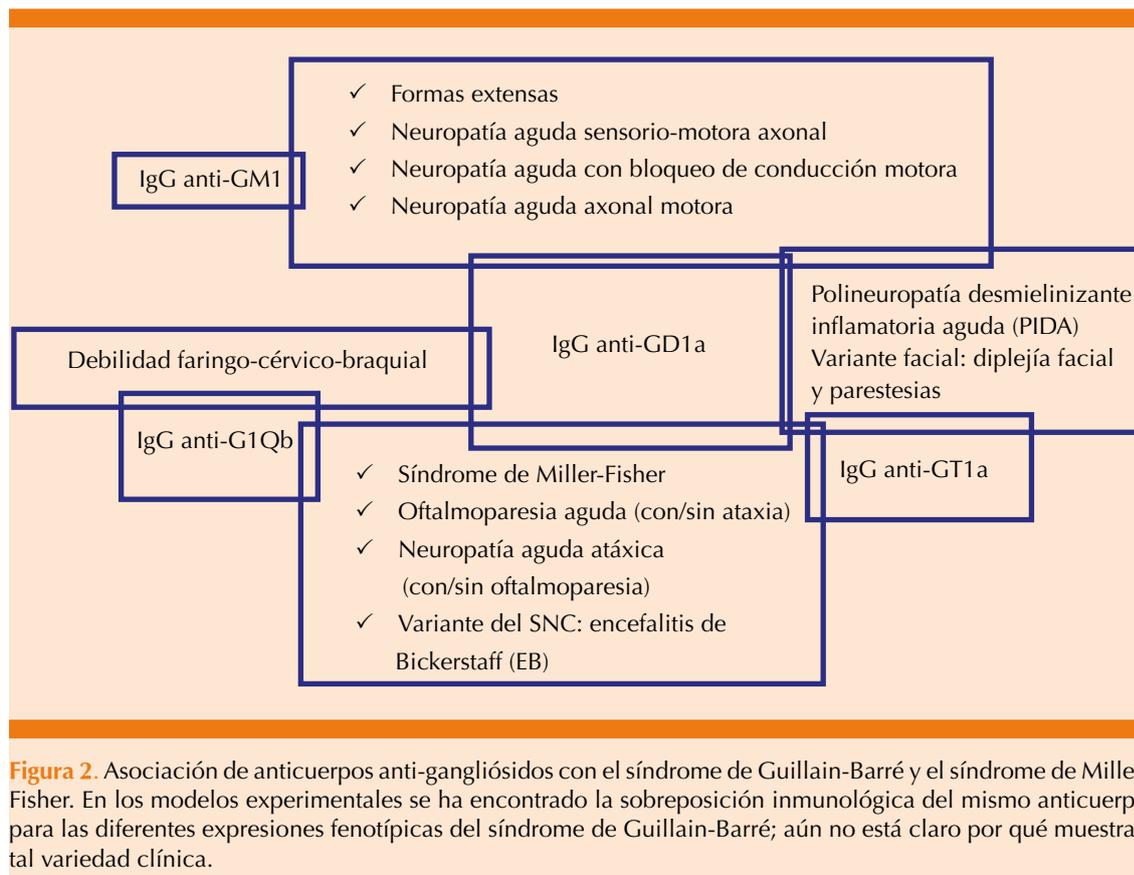
forma el anticuerpo; esta clasificación intenta correlacionar el fenómeno autoinmunitario con los hallazgos neurofisiológicos y neuropatológicos descritos (**Figura 1**). Algunas vacunas se han asociado con un riesgo elevado de síndrome de Guillain-Barré, excepto la vacuna antirrábica hecha en cultivo de tejido cerebral. Un informe demostró que las vacunas contra la gripe porcina y la gripe estacional de 1976 indujeron la formación de anticuerpos anti-GM1 en ratones, lo que sugiere mimetismo molecular en el síndrome de Guillain-Barré del estado posvacunación, pero esto no pudo replicarse en los modelos murinos y humanos. En contraste, una vacuna antirrábica derivada del cultivo cerebral de ovejas que estaba contaminada con gangliósidos puede desencadenar el síndrome de Guillain-Barré asociado con anticuerpos IgG anti-GM1 o anti GD1a.<sup>15</sup>

**Diagnóstico y criterios para definir el síndrome de Guillain-Barré**

Desde 1960 Osler y su grupo,<sup>16</sup> en su artículo clásico, describieron metódicamente 10 casos



**Figura 1.** Estructura bioquímica del gangliósido GMD-1 y el blanco antigénico del IgG anti-GM1. Gal: galactosamina; GalNAc: N-acetilgalactosamina; NeuAc: ácido N-acetilneuramínico.



**Figura 2.** Asociación de anticuerpos anti-gangliósidos con el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de Miller-Fisher. En los modelos experimentales se ha encontrado la sobreposición inmunológica del mismo anticuerpo para las diferentes expresiones fenotípicas del síndrome de Guillain-Barré; aún no está claro por qué muestran tal variedad clínica.

similares al síndrome de Guillain-Barré y variantes de la enfermedad sugiere la necesidad de criterios de clasificación que permitan cubrir el amplio espectro y diferenciar la enfermedad de otras afecciones similares. Los criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré con base en la cohorte de Asbury y su grupo<sup>17</sup> (1990) clásicamente incluyen: debilidad progresiva de la musculatura pélvica y braquial, ascendente, con disminución o ausencia de reflejos de estiramiento muscular (**Cuadro 1**).

En 2014 el grupo holandés<sup>18</sup> para el estudio del síndrome de Guillain-Barré del *University Medical Centre Rotterdam*, con una cohorte que incluyó a 567 pacientes, emitió los criterios diagnósticos de Brighton del síndrome de Guillain-Barré (**Cuadro 2**) que sustituyeron a

los de Asbury por ser estos últimos poco útiles a la práctica clínica. Se utilizó la escala adaptada de discapacidad de Hughes y su grupo<sup>19</sup> para describir el curso clínico del síndrome de Guillain-Barré; esta última fue útil para la observación de las fluctuaciones clínicas y durante el tratamiento (**Cuadro 3**). Entre las conclusiones destacables se encontró que 97% de los pacientes alcanzó el nadir a las cuatro semanas, durante la admisión hospitalaria 99% tuvieron debilidad simétrica en las extremidades y 91% disminución de los reflejos de estiramiento muscular. Todos los pacientes mostraron recuperación en cierta medida y 95% tuvo un curso monofásico de la enfermedad, algunos de ellos con fluctuación transitoria durante el tratamiento en la fase aguda del cuadro. Ventajas importantes de los criterios de Brighton son las definiciones

**Cuadro 1.** Criterios de Asbury

<p><b>Características necesarias para el diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad progresiva en ambos brazos y piernas</li> <li>• Arreflexia (o hiporreflexia)</li> </ul> <p><b>Características que apoyan el diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión de los síntomas durante días a cuatro semanas</li> <li>• Simetría relativa</li> <li>• Signos o síntomas sensoriales leves</li> <li>• Afectación del nervio craneal, debilidad facial especialmente bilateral</li> <li>• Recuperación a partir de dos a cuatro semanas después de que cese la progresión</li> <li>• Disfunción autonómica</li> <li>• Ausencia de fiebre de inicio</li> <li>• Hallazgos típicos en líquido cefalorraquídeo (disociación albúmino-citológica)</li> <li>• Electromiografía/velocidades de conducción del nervio (signos característicos de un proceso desmielinizante en los nervios periféricos)</li> </ul> <p><b>Características que ponen en duda el diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad asimétrica</li> <li>• Disfunción vesical e intestinal persistente</li> <li>• Disfunción vesical e intestinal inicial</li> <li>• &gt; 50 células en el líquido cefalorraquídeo</li> <li>• Nivel sensitivo</li> </ul> <p><b>Características que descartan el diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abuso de hexacarbonos (solventes inhalados, N-hexano y N-butilcetona), incluye inhalación de tiner y pegamento</li> <li>• El metabolismo de la porfirina anormal</li> <li>• Infección reciente de difteria</li> <li>• Intoxicación por plomo</li> <li>• Otras condiciones similares: poliomielitis, botulismo, parálisis histérica, neuropatía tóxica</li> </ul>
---

**Cuadro 3.** Escala de discapacidad en el síndrome de Guillain-Barré (Hughes y colaboradores, 1978)

1.	Sano
2.	Síntomas menores y capaz de correr
3.	Camina más de 10 metros con apoyo, pero incapaz de correr
4.	Camina más de 10 metros en espacios abiertos con apoyo
5.	Confinado a silla de ruedas o a cama
6.	Requiere ventilación asistida la mayor parte del día
7.	Muerte

de los casos explícitos y la clasificación en cuatro niveles de certeza diagnóstica en función de las características del paciente y la disponibilidad de información del mismo. Este estudio destaca el hecho de que la documentación precisa y exhaustiva de los signos clínicos debería permitir una mejor clasificación del síndrome de Guillain-Barré en países industrializados y en los países en desarrollo. Se necesitan estudios en los próximos años que validen esta premisa y que demuestren su utilidad en poblaciones donde las condiciones hospitalarias no cumplen todos los requisitos que integran los criterios.

En ese mismo año *The GBS Classification Group*<sup>19</sup> publicó en la revista *Nature* los nuevos criterios para el diagnóstico del síndrome de

**Cuadro 2.** Criterios de Brighton diagnósticos y definiciones del síndrome de Guillain-Barré (2014)

Criterios diagnósticos	Nivel de certeza diagnóstica			
	1	2	3	4
Debilidad flácida simétrica de las extremidades	+	+	+	+/-
Reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros con debilidad	+	+	+	+/-
Curso monofásico y tiempo entre aparición del nadir de 12 horas a 28 días	+	+	-	+/-
Celularidad en líquido cefalorraquídeo < 50/μL	+	+/-	-	+/-
Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo mayor a los valores normales	+	+/-	-	+/-
Estudios de conducción nerviosa consistentes con un subtipo de síndrome de Guillain-Barré	+	+	+	+
Ausencia de un diagnóstico alternativo para la debilidad	+	+	+	+



Guillain-Barré, subtipos y síndrome de Miller-Fisher (**Cuadro 4**); con base en la evidencia clínico-serológica de acuerdo con el tipo de antígeno que expresa cada nervio, ejemplos notables son el síndrome de Miller-Fisher y la encefalitis de Bickerstaff, donde los anticuerpos anti-GQ1b se expresan predominantemente en el nervio abducens, troclear y oculomotor, así como en los husos musculares de los músculos inervados; posiblemente GQ1b también se exprese en la formación reticular, lo que explicaría por qué los pacientes con encefalitis de Bickerstaff tienen el deterioro rostrocaudal característico. Asimismo, 18% de los pacientes con neuropatía sensitiva atáxica aguda muestran anticuerpos anti-GQ1b y 65% de los síndromes de Guillain-Barré atáxicos también expresan ese antígeno. Otro antígeno importante es GT1, que se expresa en los nervios glosofaríngeo, vago y en las fibras vagales del nervio accesorio; las formas incompletas de síndrome de Miller-Fisher y con la debilidad faringo-cervico-braquial expresan de igual forma anticuerpos anti-GQ1b y GT1.

En la mayoría de los pacientes, el síndrome de Guillain-Barré continúa progresando durante un máximo de una a tres semanas después de la aparición de los síntomas. Dos tercios de los pacientes no son capaces de caminar de manera independiente cuando la máxima debilidad se ha alcanzado. La insuficiencia respiratoria se produce en 25% de los pacientes y las principales complicaciones, como neumonía, sepsis, embolia pulmonar y hemorragia gastrointestinal, se manifiestan en 60% de los pacientes intubados. Entre los gravemente afectados, 20% siguen siendo incapaces de caminar seis meses después de la aparición de los síntomas.<sup>14</sup> Las variaciones en la velocidad y el grado de recuperación en el síndrome de Guillain-Barré hacen difícil predecir su pronóstico. Las escalas de pronóstico *Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score* (EGRIS) y *Erasmus GBS Outcome Score* (EGOS) utilizan el número de días entre el inicio de la debilidad y

la admisión hospitalaria, la existencia o ausencia de debilidad facial o bulbar y la gravedad de la debilidad de las extremidades para predecir la probabilidad de que la insuficiencia respiratoria se manifieste; la escala de Hughes se incluye entre estas últimas (**Cuadro 5**). Ambas escalas validadas, en sus respectivas poblaciones de pacientes (n = 397 y 388 pacientes en seguimiento en las primeras cuatro semanas, tres y seis meses), pueden ser útiles en el cuidado de pacientes con el síndrome de Guillain-Barré.<sup>7,19-22</sup>

### Diagnóstico diferencial

El espectro de enfermedades que afectan el nervio periférico es extenso. La poliomiелitis aguda ha sido históricamente la enfermedad cliché en el diagnóstico diferencial.<sup>4,23</sup> Sin embargo, en México se ha erradicado la poliomiелitis gracias a los programas de vacunación. El resto de causas se resumen en la **Figura 3**.<sup>24-26</sup>

### Tratamiento

En el síndrome de la parálisis flácida aguda, el síndrome de Guillain-Barré es la causa más frecuente e importante. Esta urgencia médica tiene una historia natural en su evolución aceptable, con pronóstico “favorable” en la funcionalidad del paciente; sin embargo, en los que padecen parálisis respiratoria, la detección oportuna (ventana terapéutica ideal menor de tres semanas) permite establecer un diagnóstico que influye considerablemente en la toma de decisiones, como asistencia ventilatoria, gammaglobulina, plasmaféresis y medidas de soporte tempranas.<sup>27-30</sup>

Los tratamientos actuales<sup>31</sup> no han cambiado respecto a las medidas comentadas, en un primer plano el soporte vital avanzado en la Unidad de Cuidados Intensivos sigue siendo la piedra angular del tratamiento, el uso de escalas como EGOS y EGRIS han demostrado ser coadyuvantes

**Cuadro 4.** Criterios diagnósticos de síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher y sus subtipos (2014) por el *GBS Classification Group*

Clasificación	Características clínicas	Comentarios	Características de soporte al diagnóstico
<b>Síndrome en general</b>			
Todo el espectro del síndrome de Guillain-Barré	Patrón simétrico de debilidad en las extremidades/nervios craneales. Enfermedad de curso monofásico con intervalo del inicio y nadir de la debilidad de 12 horas y 28 días seguido de un comportamiento clínico en meseta	Los diagnósticos alternativos deben excluirse	Antecedente de síntomas de carácter infeccioso. Parestesia distal antes del inicio de la debilidad. Disociación albúmino-citológica en líquido cefalorraquídeo
<b>Diagnósticos específicos</b>			
Síndrome de Guillain-Barré clásico	Debilidad, arreflexia/hiporreflexia en las cuatro extremidades	La debilidad usualmente inicia en las piernas, pero puede iniciar en los brazos. La parálisis puede ser leve, moderada o completa Los músculos inervados por los nervios craneales o los respiratorios pueden estar afectados Los reflejos de estiramiento muscular pueden ser normales o aumentados en 10% de los casos	Evidencia electrofisiológica de neuropatía
Debilidad faringo-cervico-braquial	Debilidad orofaríngea, del cuello y brazo simétrica o unilateral; con arreflexia/hiporreflexia del brazo. Ausencia de debilidad en las piernas	La ausencia de ciertas características indica debilidad faringo-cervico-braquial incompleta: los pacientes sin debilidad en el brazo y del cuello tienen parálisis orofaríngea aguda; los pacientes sin parálisis orofaríngea tienen debilidad cervico-braquial aguda. En algunos casos la debilidad en las piernas puede estar presente, pero la debilidad faringo-cervico-braquial debe ser prominente. La existencia de características adicionales indica superposición con otras variantes del síndrome de Guillain-Barré: la ataxia con oftalmoplejía sugiere superposición con síndrome de Miller-Fisher; la ataxia sin oftalmoplejía sugiere superposición con la neuropatía atáxica aguda; la ataxia, la oftalmoplejía y el deterioro de la consciencia sugiere superposición con encefalitis de Bickerstaff	Evidencia electrofisiológica de neuropatía. Existencia de anticuerpos IgG anti-GT1a o anti-GQ1b
Síndrome de Guillain-Barré parapareltico	Debilidad en las piernas/arreflexia/hiporreflexia, los miembros torácicos no están afectados	Típicamente la función vesical está conservada y no hay un nivel sensitivo definido	Evidencia electrofisiológica de neuropatía
Debilidad facial bilateral y parestesias	Debilidad facial. Ausencia de oftalmoplejía, ataxia y debilidad de extremidades	En algunos pacientes las parestesias de las extremidades están ausentes y los reflejos de estiramiento muscular pueden ser normales	Evidencia electrofisiológica de neuropatía
Síndrome de Miller-Fisher	Oftalmoplejía, ataxia y arreflexia/hiporreflexia. Ausencia de debilidad de las extremidades e hipersomnolencia	La ausencia de ciertas características clínicas indica un síndrome de Miller-Fisher incompleto: neuropatía atáxica aguda y oftalmoparesia aguda. La existencia de una sola característica clínica indica un síndrome de Miller-Fisher incompleto: ptosis aguda, midriasis aguda	Existencia de anticuerpos IgG anti-GQ1b
Encefalitis de Bickerstaff	Hipersomnolencia, oftalmoplejía y ataxia. Ausencia de debilidad de las extremidades	Los pacientes sin oftalmoplejía tienen la forma incompleta de la encefalitis de Bickerstaff conocida como hipersomnolencia atáxica aguda	Existencia de anticuerpos IgG anti-GQ1b


**Cuadro 5.** Índices *Erasmus GBS Respiratory Insufficiency* (EGRIS) y *Erasmus GBS Outcome* (EGOS)

Factores de pronóstico	Categorías	EGRIS	EGOS Modificado		EGOS
			Admisión hospitalaria	Admisión hospitalaria	A los 7 días de admisión
Edad de inicio					
< 40			0	0	1
41-60			1	1	0.5
> 60			2	2	0
<b>Diarrea en las cuatro semanas que precedieron al inicio de la debilidad</b>					
Ausente			0	0	0
Presente			1	1	1
<b>Días desde el inicio de la debilidad</b>					
> 7 días		0			
4-7 días		1			
< 3 días		2			
<b>Debilidad facial o bulbar</b>					
Ausente		0			
Presente		1			
<b>Escala de fuerza <i>Medical Research Council</i></b>					
60-51		0	0	0	
50-41		1	2	3	
40-31		2	4	6	
30-21		3			
< 20		4			
< 30			6	9	
<b>Escala de discapacidad del síndrome de Guillain-Barré</b>					
0 o 1					1
2					2
3					3

en la decisión clínica respecto del tratamiento y las complicaciones del síndrome. Acerca de la administración de la gammaglobulina intravenosa (IVIg) aún no hay consenso respecto de la administración “clásica” de cinco días a dosis de 0.4 g/kg/día *versus* la modalidad alternativa de 2 g/kg/día en dos días; tampoco se ha demostrado que en pacientes que tienden a empeorar clínicamente la IVIg sea eficaz; asimismo, las sesiones de plasmaféresis (cinco sesiones en dos

semanas de manera estándar) han demostrado ser tan efectivas como la IVIg; sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados en Estados Unidos y Europa se han efectuado en pacientes con polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante, por lo que su efectividad en el resto de las variantes es aún inconcluyente. La combinación de IVIg con esteroide es conocida por ser poco eficaz respecto a IVIg sola y tampoco ha demostrado ser superior la administración



de IVIg seguida de sesiones de plasmaféresis que cada tratamiento individual. Un biológico monoclonal humanizado, eculizumab, que tiene gran afinidad por C5 del complemento y que previene su activación, la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9) y la cascada proinflamatoria subsecuente, empieza a probarse en el estudio piloto *Inhibition of Complement Activation (Eculizumab) in Guillain-Barre Syndrome Study (ICA-GBS)*. Algo interesante respecto a la aparición de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica que padece 10% de los

pacientes con síndrome de Guillain-Barré ocho semanas después de su inicio es que la administración de IVIg a dosis de 2 g/kg/día durante cinco días demostró ser benéfica en estos pacientes, aunque aún no hay estudios lo suficientemente grandes para precisar el efecto de este tratamiento “subagudo” en estos pacientes.<sup>31</sup>

### CONCLUSIONES

Cada subtipo de síndrome de Guillain-Barré permite establecer otros diagnósticos dife-



renciales. La fisiopatología inmunológica, así como la medición de anticuerpos genera mayor especificidad de diagnóstico de las variantes del síndrome, herramienta que se ha incorporado a la conocida neurometría; debe subrayarse la importancia de contar con los elementos necesarios para el diagnóstico molecular, muchas veces la norma de que los criterios deben ser reproducibles para la utilidad en la práctica clínica diaria tiende a omitirse por condiciones hospitalarias de la institución, por lo que la clínica y una buena semiología siguen siendo las mejores herramientas del clínico experimentado.

## REFERENCIAS

1. Clifford R. History of British Neurology. 1ª ed. Imperial College Press; 2012.
2. Guillain Barré & Associated Inflammatory Neuropathies, 2010. (Accesed 28 diciembre, 2015 at [http://www.gain-charity.org.uk/history-of-gbs/info\\_71.html](http://www.gain-charity.org.uk/history-of-gbs/info_71.html)).
3. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-50.
4. García Ramos GS, Cacho Díaz B. Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Diagnóstico diferencial. *Rev Mex Neuroci* 2005;6(5):448-454.
5. McGrogan A, Gemma C, MHelen, Seaman ME. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. *Neuroepidemiology* 2009;32:150-163.
6. James J, Sejvar ALS, Matthew WB, et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011 36:123-133.
7. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-304.
8. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995 Jun;118 (Pt 3):577-95.
9. Rees JH, Soudain S, et al. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-9.
10. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-1136.
11. Lunn M, Hughes R. The relationship between *Cytomegalovirus* infection and Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 2011 ;52(7):845-847.
12. Domínguez-Moreno R, Tolosa-Tort P, Patiño-Tamez A, Quintero-Bauman A y col. Mortalidad asociada al diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario mexicano. *Rev Neurol* 2014;58(1):4-10.
13. Yu RK, Tsai YT, et al. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides—An overview. *J Oleo Sci* 2011;60(10):537-544.
14. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2012;88:299-326.
15. Wim AC, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barre' syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends in Immunol* 2004;25:1-6.
16. Osler LD, Sidell AD. The Guillain-Barré syndrome—The need for exact diagnostic criteria. *N Engl J Med* 1960;262:964-969.
17. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27 Suppl:S21-4.
18. Fokke C, Van den Berg B, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014;(33)137:33-43.
19. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10:537-544.
20. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002063.
21. Vucic S, Kiernan MC. Guillain-Barre syndrome: An update. *J Clin Neurosci* 2009. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.08.033
22. Yuki N. Relation between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:121-133.
23. Walgaard C, Lingsma HF, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011 Mar 15;76(11):968-975.
24. van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007 Jul;6(7):589-94.
25. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-66.
26. Wöhrle JC, Spengos K. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy: A differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1998;55(10):1329-1334.
27. Martens-Le Bouar H, Korinthenberg R. Polyradiculoneuritis with myelitis: a rare differential diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Neuropediatrics* 2002;33(2):93-96.
28. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA, Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74(21):1680.
29. Hughes RA, Wijdicks FM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2005;62(8):1194-1198.
30. Hughes RA, Wijdicks FM, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003;61:736-740.
31. Willison HJ, Jacobs BC, Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Seminar* 2016: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1).

# Vontrol<sup>®</sup>

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<sup>®</sup>



## Deficiencia de vitamina D en el paciente quemado

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, García-Oropeza OL<sup>2</sup>, Rocha-Gutiérrez I<sup>3</sup>, Romero-Espinosa L<sup>3</sup>, Carrillo-Córdova DM<sup>4</sup>

### Resumen

Las quemaduras son un escenario especial de trauma grave que condiciona osteopenia, alteraciones del metabolismo del calcio, miopatía e inmunosupresión, entre otras. Los pacientes quemados tienen elevado riesgo de hipovitaminosis D debido a que condicionan incremento en la pérdida de calcio, disminución de su captación en hueso e importantes alteraciones en la síntesis de vitamina D. En este contexto la suplementación con vitamina D en el paciente con quemaduras pudiera compensar su deficiencia y los efectos nocivos secundarios. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el metabolismo de la vitamina D y el efecto de su deficiencia en los enfermos con quemaduras.

**PALABRAS CLAVE:** Quemaduras; vitamina D.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):82-88.

## Deficiency of vitamin D in the burn patient.

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, García-Oropeza OL<sup>2</sup>, Rocha-Gutiérrez I<sup>3</sup>, Romero-Espinosa L<sup>3</sup>, Carrillo-Córdova DM<sup>4</sup>

### Abstract

Severe burn injury represents a special trauma leading to major systemic dysfunctions such as bone loss, mineral disruptions, myopathy and immunosuppression. Burn patients are at high risk of hypovitaminosis D. Burn injury gives rise to calcium wasting, failure of bone to take up calcium, and vitamin D insufficiency. In this context vitamin D supplementation could help counteract post-burn sequelae. The aim of this paper is to review the current concepts on vitamin D metabolism with special focus in burn patients.

**KEYWORDS:** Burns; Vitamin D.

<sup>1</sup> Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

<sup>3</sup> Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Pasante de Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM.

**Recibido:** 28 de junio 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dra. Olga Liliana García Oropeza  
ol\_garcia@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, García-Oropeza OL, Rocha-Gutiérrez I, Romero-Espinosa L, Carrillo-Córdova DM. Deficiencia de vitamina D en el paciente quemado. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):82-88.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1923>

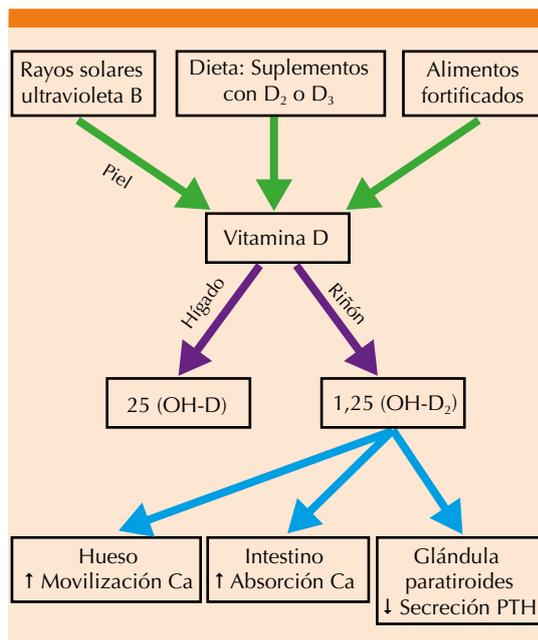
## ANTECEDENTES

La vitamina D es una hormona con funciones pleiotrópicas. Diversos estudios han demostrado que la población en general cursa con concentraciones bajas en sangre, deficiencia que se acentúa en los enfermos graves, en especial en sujetos con quemaduras.

El objetivo de este trabajo es revisar conceptos relacionados con el metabolismo de la vitamina D y el efecto de su deficiencia en los pacientes quemados.

### Fisiología y funciones biológicas de la vitamina D

La vitamina D es un micronutriente que pertenece al grupo de vitaminas liposolubles, la hidroxivitamina D [25(OH)D o calcidiol] se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol) que es la forma activa con vida media corta. La 25(OH)D en 99% se transporta unida a la proteína-ligada a la vitamina D (VDBP) y a la albúmina en menor grado. La fracción biodisponible de 25(OH)D se encuentra unida a la albúmina y en su forma libre (no unida a proteínas). Para ejercer actividades biológicas, 25(OH)D necesita entrar en las células diana, proceso que puede ser dado de forma pasiva o por endocitosis a través del complejo de proteínas megalina y cubilina. La mayor fuente de vitamina D es a partir de la fotosíntesis seguida de la exposición a los rayos ultravioleta B solares, en una persona de piel blanca después de la exposición durante 20 a 30 minutos a la luz solar sobre la cara y los brazos al medio día, se estima que se genera un equivalente de 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, por tanto, dos o tres exposiciones a la semana son suficientes para alcanzar las concentraciones saludables de vitamina D en verano. Otras fuentes de vitamina D son los aceites de pescado, huevo entero, hígado de vaca, mariscos y alimentos fortificados (**Figura 1**).<sup>1,2</sup>



**Figura 1.** Metabolismo de la vitamina D.

Ca: calcio; 1,25(OH)D<sub>2</sub>: 1,25 dihidroxivitamina D; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; PTH: hormona paratiroidea.

La vitamina D tiene funciones pleiotrópicas entre las que se encuentra el metabolismo y la absorción de minerales en el cuerpo, es esencial para facilitar el metabolismo del calcio y de la mineralización ósea a través de inhibir la secreción de hormona paratiroidea y calcitonina, participa en la homeostasia del fósforo y magnesio, es un importante modulador de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa en la infección de patógenos, incluidas las bacterias gramnegativas, grampositivas, hongos y micobacterias porque favorece la proliferación y diferenciación celular, estimula la expresión de proteínas en la pared intestinal para promover la absorción de calcio. En estudios recientes se ha mencionado que las concentraciones adecuadas de vitamina D reducen el riesgo de afecciones autoinmunitarias y de diabetes tipo 2. En pacientes gravemente enfermos la deficiencia de vitamina D incrementa la mortalidad y el

riesgo de complicaciones infecciosas debido a que está implicada en la producción de proteínas por los macrófagos y neutrófilos, proteínas que se expresan principalmente en las barreras tegumentarias, como el epitelio respiratorio.<sup>2,3</sup>

### Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la población

La prevalencia de deficiencia de vitamina D es más común en Australia, India, África y el sur de América. En Estados Unidos más de 50% de los adolescentes hispanos y afroamericanos y 48% de los preadolescentes de raza blanca tienen deficiencia de vitamina D.<sup>4,5</sup>

### Causa de la deficiencia de vitamina D

Los principales factores de riesgo son las concentraciones bajas de vitamina D en la mujer embarazada que condiciona que el recién nacido la manifieste, lactancia materna exclusiva, piel pigmentada, incapacidad para exponerse a la luz del sol por contaminación, utilización de protector solar, dietas vegetarianas, obesidad, malabsorción intestinal, intestino corto, enfermedad hepática colestásica, administración de anticonvulsivos, rifampicina, colestiramina, antirretrovirales y glucocorticoides.<sup>4,5</sup>

### Efectos de la deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D en niños se manifiesta como crisis convulsivas por hipocalcemia o tetania, particularmente en el periodo neonatal o en las fases de crecimiento rápido de los adolescentes. A partir de los seis meses de vida se manifiesta con deformaciones óseas (raquitismo), el genu varum es típico, aunque también puede haber genu valgum, así como arqueamiento del fémur y rotación interna del tobillo que se encuentran frecuentemente, además de edema de las muñecas, articulaciones costocondrales prominentes y craneotabes. Los niños pueden

manifestar irritabilidad, escasa ganancia de peso y alteraciones del crecimiento, la estatura es la más afectada. Existe susceptibilidad para padecer infecciones respiratorias, conocida como "pulmón raquítrico". Por último, la deficiencia de vitamina D también puede causar cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca fatal.<sup>4,5</sup>

En el adulto el dolor y debilidad muscular es el escenario clínico predominante, es típico en las costillas, la cadera, los muslos y los pies. A la debilidad muscular que incluye las piernas y la espalda frecuentemente se le llama fibromialgia o somatización de depresión. La densidad ósea disminuida en una radiografía refleja osteomalacia y obliga a determinar las concentraciones de vitamina D.<sup>4,5</sup>

### Diagnóstico de deficiencia de vitamina D

En la actualidad se acepta que la concentración total de 25(OH)D [la suma de 25(OH)-D<sub>3</sub> y 25(OH)-D<sub>2</sub>] es el biomarcador del estado de la vitamina D. El diagnóstico de deficiencia de vitamina D no se recomienda de rutina para la población general, sólo en individuos con riesgo alto. Se recomienda determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D. La deficiencia de vitamina D se define como 25(OH)D menor de 20 ng/mL (50 nmol/L) e insuficiencia de vitamina D con valores de 25(OH)D entre 21 y 29 ng/mL (525-725 nmol/L). Más de 80% de adultos con osteomalacia tiene concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina sérica, hipocalcemia, hipofosfatemia, elevación de hormona paratiroidea. Es importante solicitar estudios de imagen de las áreas con dolor focal persistente o en incremento (deben descartarse metástasis óseas). No se han establecido las concentraciones en la población pediátrica, pero recientemente se dictaron concentraciones de corte menores a 15-20 ng/mL (37.44 a 50 nmol/L), debe complementarse con concentraciones de hemoglobina debido a que la anemia ferropénica frecuentemente coexiste



en el raquitismo, la hormona paratiroidea está típicamente elevada en neonatos y lactantes.<sup>4,5</sup>

### Recomendaciones diarias de vitamina D en la dieta

La Academia Americana de Pediatría (AAP), el Instituto de Medicina (IOM) y la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos recomiendan el consumo de 400 UI/día de vitamina D en niños de cero a un año, 600 U/día en niños entre 1 y 18 años. Los adultos entre 19 y 50 años requieren al menos 600 UI/día, los adultos de 50 a 70 años requieren 600 a 800 UI/día. Las mujeres embarazadas y lactando requieren 600 UI/día.<sup>4,5</sup>

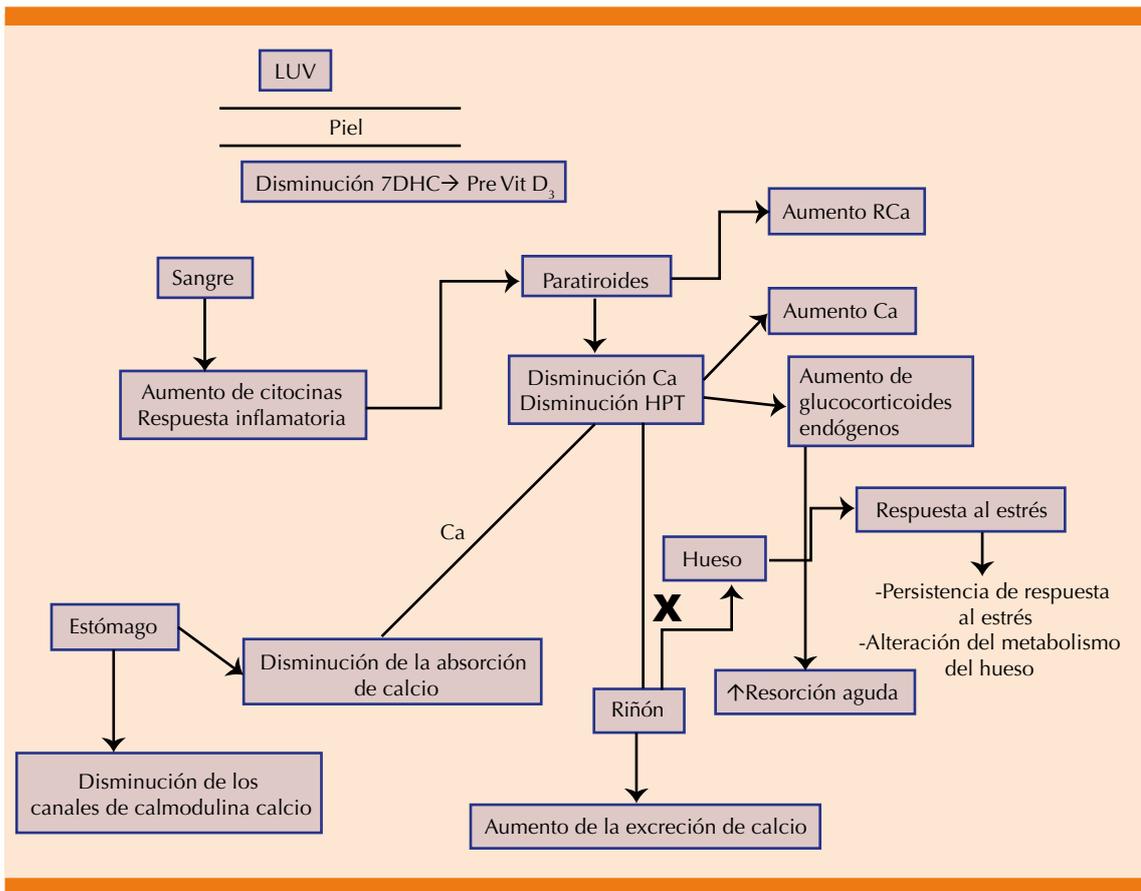
### Deficiencia de vitamina D en pacientes con quemaduras

En pacientes críticamente enfermos es alta la prevalencia de hipovitaminosis, principalmente secundaria a la reducción de la síntesis cutánea debido a la exposición limitada a la luz solar, reducción de la ingesta, pérdida renal debido a la disminución de proteínas de transporte y aumento de la conversión de hidroxivitamina D [25(OH)D o calcidiol] a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol) durante el estrés agudo (**Figura 2**).<sup>6</sup>

Brooke demostró incidencia elevada de deficiencia de vitamina D (14.5%) e insuficiencia (65.1%) en la población adulta con quemaduras.<sup>7</sup> En pacientes con quemaduras graves en su mayoría de espesor completo, que han requerido más de 40% de cobertura de piel, se ha asociado con reducción en la formación y reabsorción de hueso, deficiencia progresiva de vitamina D, hipercalciuria e hipoparatiroidismo hipocalcémico.<sup>8,9</sup> La pérdida ósea aguda de una lesión por quemadura puede atribuirse a dos respuestas adaptativas no específicas: la respuesta inflamatoria y la respuesta al estrés, ambas ocurren como resultado de la destrucción de la piel. En la respuesta inflamatoria se elevan de forma sig-

nificativa las citocinas circulantes, especialmente IL-1 $\beta$  e IL-6, mientras que en la respuesta al estrés se caracteriza por aumento entre 3 y 8 veces la producción de glucocorticoides endógenos y catecolaminas en las primeras 24 horas después de la lesión. En conjunto, estos dos procesos estimulan la producción del ligando RANKL que a su vez promueve la osteoclastogénesis en la médula y la reabsorción ósea, así como la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos debida a las concentraciones elevadas de glucocorticoides. Los glucocorticoides incrementan el catabolismo muscular, esta pérdida de masa muscular por el equilibrio nitrogenado negativo, la inmovilización o el reposo en cama disminuyen la carga esquelética con la consiguiente disminución de la señalización a los osteocitos, lo que conduce al aumento transitorio de la resorción ósea. La remodelación ósea se reanuda después de un año, cuando la respuesta al estrés se ha disipado. Klein demostró que la administración de pamidronato intravenoso en los primeros diez días de la quemadura a dosis de 1.5 mg/kg en niños mejoró la preservación de la masa ósea en pacientes pediátricos que sufrieron quemaduras de más de 40% de superficie corporal, quizá al inhibir la apoptosis inducida por los glucocorticoides en los osteoblastos y osteocitos.<sup>10,11</sup>

La deficiencia de vitamina D es progresiva; sin embargo, en los primeros seis meses después de la quemadura es difícil determinar si existe, debido a que hay concentraciones bajas de albúmina y de proteína ligada a la vitamina D. Sin embargo, se ha observado que dos años después de la quemadura el hueso cortical está recuperado en los sujetos que recibieron bisfosfonatos y en quienes no, mientras que el déficit de hueso trabecular medido en la columna lumbar persiste, lo que sugiere que la deficiencia de vitamina D en estos pacientes es la causante de la falta de recuperación del estroma celular. La pérdida de glándulas sudoríparas por la quemadura provoca que los pacientes desarrollen intolerancia al ca-



**Figura 2.** Alteraciones del metabolismo del calcio y de la vitamina D que sobrevienen en el paciente con quemaduras. HPT: hormona paratiroidea; 7DHC: 7 dehidrocolecalciferol; LUV: luz ultravioleta.

lor, aunado al hecho de que la exposición directa a la luz solar causará hiperpigmentación de las cicatrices y la ausencia de suplementación de vitamina D al egreso hospitalario del paciente contribuye a la hipovitaminosis D. Klein y Chen demostraron que el tejido cicatricial y la piel sana adyacente a ésta tienen cinco veces disminuida la capacidad de síntesis de vitamina D<sub>3</sub> desde su precursor 7-dihidrocolesterol en apenas 14 meses posteriores a la quemadura.<sup>12</sup>

Por tanto, los niños con quemaduras con deficiencia de vitamina D tienen agregado un elemento de osteomalacia, lo que impide alcan-

zar la masa ósea determinada genéticamente, haciendo que el niño entre a la edad adulta con riesgo alto de osteoporosis.<sup>13</sup>

La relación entre la vitamina D y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la insulina no está clara, pero hay evidencias de que 1,25-dihidroxitamina D puede suprimir el gen de la renina, por lo que la deficiencia de 1,25-dihidroxitamina D puede incrementar la angiotensina II y la resistencia a la insulina.<sup>14,15</sup>

La interpretación de las concentraciones de 25(OH)D durante la enfermedad crítica puede



ser problemática, debido a que hay fluctuaciones en las concentraciones de proteínas de unión, debido a los cambios de fluidos, la inflamación o la depuración de actina, este último es el caso de los pacientes con quemaduras o cirugía cardíaca. En la actualidad la evaluación de la fracción libre de 25(OH)D parece no ser capaz de proporcionar información más relevante desde el punto de vista clínico respecto de la evaluación del estado de vitamina D en pacientes críticamente enfermos. Debido a los efectos pleiotrópicos de la vitamina D los problemas de medición analítica no deben impedir que el intensivista prescriba los suplementos diarios de vitamina D recomendados por la Sociedad de Endocrinología para pacientes con riesgo de carencia de vitamina D en niños y adultos. Esta administración empírica puede considerarse sin pruebas previas, sobre todo porque aun se desconocen las concentraciones óptimas de 25(OH)D y de fracción libre para efectos clínicos específicos.<sup>16-18</sup>

La dosis recomendada de vitamina D en pacientes con riesgo alto o con deficiencia de vitamina D es la siguiente:

*Lactantes de cero a un año de edad:* 2000 UI/día de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> o 50,000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> una vez a la semana durante seis semanas hasta alcanzar concentraciones séricas mayores de 30 ng/mL de 25(OH-D), seguido de una dosis de mantenimiento de 400-1000 UI/día.

*Niños de 1 a 18 años de edad:* 2000 UI/día de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> o 50,000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> una vez a la semana durante seis semanas hasta alcanzar concentraciones séricas mayores de 30 ng/mL de 25(OH-D), seguido de una dosis de mantenimiento de 600-1000 UI/día.

*Adultos:* 50,000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> una vez a la semana durante ocho semanas o 6000 UI/día de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> hasta alcanzar concentraciones séricas de 30 ng/mL de 25(OH-D),

seguido por una dosis de mantenimiento de 1500-2000 UI/día.<sup>19</sup>

No está clara la dosis de colecalciferol en pacientes con quemaduras, pero es obvio que 400 UI/día son insuficientes para mejorar la densidad ósea.<sup>20</sup> Klein y colaboradores suplementaron durante seis meses a niños con quemaduras graves de más de 40% de superficie corporal inmediatamente después de su egreso, con un multivitamínico convencional que contenía 400 UI de vitamina D<sub>2</sub>, encontró que las concentraciones séricas de 25(OH-D) se mantenían en un rango insuficiente y no había mejoría de la densidad ósea de la columna lumbar.<sup>21</sup> Gottschlich y su grupo administraron el doble de la dosis recomendada diariamente, encontraron que no repercutía en la normalización de las concentraciones séricas de 25(OH-D) durante el periodo inmediato posquemadura, pero se observó incremento alrededor de un año después de la lesión.<sup>22</sup> Existen diversos estudios que avalan la administración complementaria durante al menos un año con vitamina D en pacientes adultos y pediátricos con quemaduras, asimismo, la determinación de concentraciones séricas de 25(OH)D, de paratohormona, calcio, fósforo, magnesio a los seis meses de iniciado el tratamiento y posteriormente a los tres meses del mismo para evitar posibles sobredosis. De igual manera, se han reportado beneficios al suplementar a los pacientes con deficiencia de vitamina D, como la disminución del riesgo de infecciones, evita fracturas en la fase de rehabilitación de las quemaduras en la vida adulta, previene alteraciones cardíacas, respiratorias e inmunológicas, con lo que se evitan estancias intrahospitalarias prolongadas y, por ende, disminuyen los costos de la atención.<sup>23-26</sup>

## CONCLUSIONES

La vitamina D es una vitamina liposoluble con efectos pleiotrópicos. La prevalencia de su defi-

ciencia en los pacientes quemados es elevada, especialmente en niños y adolescentes, y se asocia con desenlaces desfavorables, de los que destacan una fase acelerada de osteopenia y sarcopenia y el aumento en el riesgo de infecciones, sepsis, días de estancia hospitalaria y mortalidad. Por lo anterior es recomendable evaluar las concentraciones séricas de los pacientes quemados y de esta manera desarrollar la mejor estrategia terapéutica para su suplementación, en la que deberá considerarse la inclusión de pamidronato.

## REFERENCIAS

- Dryden S, Shoemaker W, Kim J. Wound Management and Nutrition for Optimal Wound Healing. *Atlas Oral Maxillo-facial Surg Clin N Am* 2013;21:37-47.
- Shergill-Bonner R. Micronutrients. *Paediatr Child Health* 2013;23:331-336.
- Adams J, Liu P, Chun R, Modlin R, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann NY Acad Sci* 2007;1117:94-105.
- Pearce, S, Cheetham, T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:142-147.
- Casey C, Slawson D, Neal L. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Phys* 2010; 12:745-750
- Dickerson R, Van Cleve J, Swanson J, Maish G, Minard G, Croce M. Vitamin D deficiency in critically ill patients with traumatic injuries. *Burn Trauma* 2016;4:1-9.
- Brooke A, Sheela T, Coffey R, Jones L, Murphy C. Low vitamin D level on admission for burn injury is associated with increased length of stay. *J Burn Care Res* 2017;38:8-13.
- Wray C, Mayes T, Khoury J, Warden G, Gottschlich M. Metabolic effects of vitamin D on serum calcium, magnesium, and phosphorus in pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:416-423.
- Schumann A, Paxton R, Solanki N, Kurnis R, et al. Vitamin D deficiency in burn patients. *J Burn Care Res* 2012;33:731-735.
- Klein G, Wimalawansa S, Kulkarni G, Sherrard D, et al. The efficacy of acute administration of pamidronate on the conservation of bone mass following severe burn injury in children: a double-blind, randomized, controlled study. *Osteoporos Int* 2005;16:631-635.
- Klein G, Langman C, Herndon D. Vitamin D depletion following burn injury in children: a possible factor in post-burn osteopenia. *J Trauma* 202;52:346-350.
- Klein G, Chen T, Holick M, Langman C, et al. Synthesis of vitamin D in skin after burns. *Lancet* 2004;363:291-192.
- Nogueira G, Azevedo P, Polegato B, Zornoff L, et al. Roles of the Taql and Bsm1 vitamin D receptor gene polymorphisms in hospital mortality of burn patients. *Clinics* 2016;71:470-473.
- Klein G. Does vitamin D deficiency contributes to post-burn bone loss? *F1000 Res* 2012;1:1-5.
- Klein G. The interaction between burn injury and vitamin D metabolism and consequences for the patients. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:204-210.
- Tang Q, Leon-Villapalos J. Should we give vitamin D to severe burns patients. *Burn* 2013;39:816-831.
- Sobouti B, Riahi A, Fallah S, Ebrahimi M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in pediatric burn patients. *Trauma Mon* 2016;21:1-5.
- Rousseau A, Foidart-Desalle M, Ledoux D, Remy C, et al. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: A one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns. *Burns* 2015;41:317-325.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
- Rousseau A, Damas P, Janssens M, Kalin S, et al. Critical care and vitamin D status assessment: What about immunoassays and calculated free 25OH-D? *Clin Chim Acta* 214;437:43-47.
- Klein G, Herndon D, Chen T, Kulp G, Holick M. Standard multivitamin supplementation does not improve vitamin D insufficiency after burns. *J Bone Miner Metab* 2009;27:1-12.
- Gottschlich M, Mayes T, Khoury J, Kagan R. Clinical trial of vitamin D<sub>2</sub> vs D<sub>3</sub> supplementation in critically ill pediatric burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;10:1-10.
- Rousseau A, Lossier M, Ichai C, Berger M. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr ESPEN* 2013;32:497-502.
- Terzi R, Güven M. Bone mineral density after burn injury and its relation to the characteristics of scar tissue. *J Burn Care Res* 2016;37:263-267.
- Ding J, Kwan P, Ma Z, Iwashina T, et al. Synergistic effect of vitamin D and low concentration of transforming growth factor beta 1, a potential role in dermal healing. *Burns* 2016;42:1277-1286.
- Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Kagan R. Investigation of Bone Health Subsequent to Vitamin D Supplementation in Children Following Burn Injury. *Nutr Clin Pract* 2015;30:830-837.

# Evipress®

Protección cardiovascular continua

90 años  
Senosiain®

**Evipress**  
**de 10 a 20 mg/día**  
**asegura:**

- ♥ Selectividad vascular
- ♥ Acción gradual y sostenida
- ♥ Control adecuado de la PA, aún en pacientes con factores de riesgo
- ♥ Adecuado perfil de seguridad
- ♥ Menor incidencia de edema

Con una  
toma al día



**Evipress®**

**PROTEGE**  
**TU CORAZÓN**

ALTIA®

Senosiain®





## Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas

Carrillo-Alduenda JL<sup>1</sup>, Flores-Murrieta FJ<sup>1,2</sup>, Rodríguez-Alcocer AN<sup>3</sup>

### Resumen

Las quinolonas o fluoroquinolonas son un grupo de antibióticos frecuentemente prescritos y de amplio espectro que actúan inhibiendo a las enzimas encargadas de la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. El objetivo de este artículo es presentar una revisión sistemática de los antecedentes, farmacocinética y actividad microbiológica de las tres fluoroquinolonas más representativas en nuestro medio (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) en sus tres indicaciones actualmente autorizadas: infecciones de vías respiratorias inferiores, de vías urinarias, de piel y tejidos blandos.

**PALABRAS CLAVE:** Fluoroquinolonas; quinolonas; ciprofloxacino; levofloxacino.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):89-105.

## Update on the prescription of fluoroquinolones.

Carrillo-Alduenda JL<sup>1</sup>, Flores-Murrieta FJ<sup>1,2</sup>, Rodríguez-Alcocer AN<sup>3</sup>

### Abstract

Quinolones or fluoroquinolones are a group of commonly prescribed and broad-spectrum antibiotics drugs that act by inhibiting the enzymes responsible for the bacterial DNA replication, transcription, repair and recombination. The aim of this article is to present a systematic review of the three most representative fluoroquinolones in our country (ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin) in their three authorized indications: lower respiratory tract infections, urinary tract infections, skin and soft tissues infections.

**KEYWORDS:** Fluoroquinolones; Quinolones; Ciprofloxacin; Levofloxacin.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Centro de investigación Clínica Paracelsus, SA de CV, México.

**Recibido:** julio 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. Francisco Javier Flores Murrieta  
fjfloresmurrieta@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Alduenda JL, Flores-Murrieta FJ, Rodríguez-Alcocer AN. Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):89-105. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1429>

## ANTECEDENTES

A pesar del incremento de los padecimientos crónico-degenerativos, las enfermedades infecciosas siguen siendo causa muy frecuente de morbilidad y mortalidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, éstas representan 25% como causa de mortalidad general en todo el mundo y esta proporción se incrementa en países en vías de desarrollo; así, la prescripción de los antibióticos y especialmente de fluoroquinolonas es cada vez más común, incluso en algunos casos se cae en el abuso. El objetivo de este artículo es presentar una revisión sistemática de los principios farmacológicos de los fluoroquinolonas más prescritas en México (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) y sus indicaciones actualmente autorizadas.

## METODOLOGÍA

Se realizó un análisis de la información encontrada en PubMed y sitios web especializados de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos con distribución al azar y controlados, relacionados con las fluoroquinolonas mencionadas y enfocada a las infecciones de vías respiratorias inferiores, de vías urinarias, de piel y tejidos blandos. La búsqueda se realizó principalmente en PubMed y en otros buscadores (ClinicalKey, EBSCO, MediGraphic, ScIELO y Scholar Google). La búsqueda se realizó con los siguientes términos descriptores y calificadores: *ciprofloxacin pharmacokinetics, levofloxacin pharmacokinetics, fluoroquinolones, fluoroquinolones use, urinary tract infections and fluoroquinolones, lower respiratory tract infections and fluoroquinolones, skin and soft tissue infections and fluoroquinolones*. Se consideraron artículos publicados entre 2000 y 2016; nos enfocamos en los artículos de adultos mayores de 18 años de edad, que incluyeran a las tres fluoroquinolonas analizadas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino), en idioma español e inglés. Los

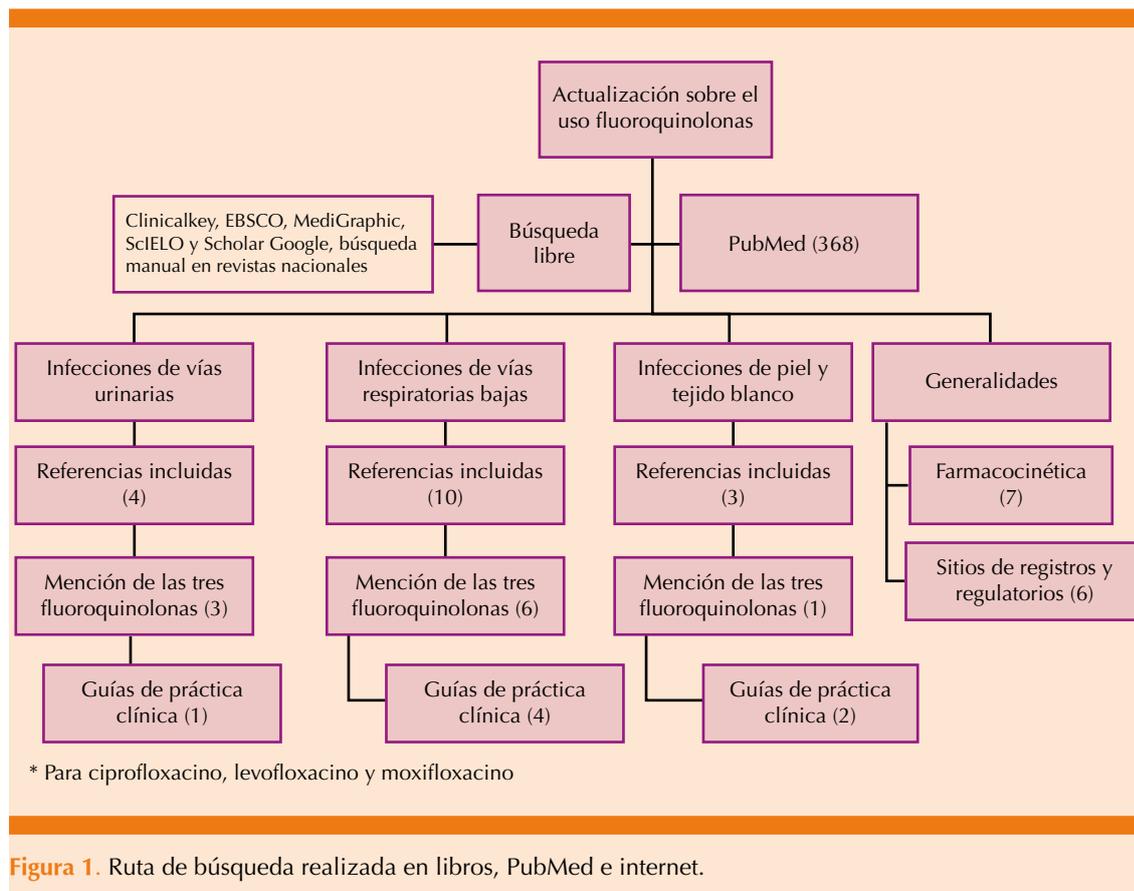
términos utilizados buscaron integrar de manera clara, general y específica a cada fluoroquinolona y proporcionaron información de sus antecedentes, farmacocinética, actividad antimicrobiana y la terapéutica en tres de sus indicaciones más frecuentes y actualmente autorizadas. Entre las referencias utilizadas se prefirió a las guías de práctica clínica, por lo que también se realizó una búsqueda manual en revistas nacionales y de actas de conferencias para las guías mexicanas. Se incluyeron estudios de revisión, reportes de farmacocinética, propuestas de pautas terapéuticas, estudios retrospectivos observacionales y reportes clínicos.

Este documento pretende informar y actualizar acerca de la administración de las fluoroquinolonas, por lo que incluye una breve descripción de la farmacología en general de las fluoroquinolonas, enfocada a ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

## GENERALIDADES

Las fluoroquinolonas o quinolonas son un grupo de antibióticos sintéticos, bactericidas y de amplio espectro que actúan inhibiendo a las enzimas topoisomerasa II (girasa de ADN) y topoisomerasa IV bacterianas, requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.<sup>1</sup>

La primera generación de fluoroquinolonas está representada por el ácido nalidíxico, registrado en 1962, desde entonces, las modificaciones en su estructura han dado como resultado generaciones subsecuentes que han mejorado su cobertura contra agentes grampositivos.<sup>2,3</sup> Debido a que el mecanismo de acción de las quinolonas es diferente al de las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas, los microorganismos resistentes a esos antibióticos pueden ser susceptibles al grupo farmacológico de las quinolonas.<sup>1</sup> El ci-



**Figura 1.** Ruta de búsqueda realizada en libros, PubMed e internet.

profloxacin es una fluoroquinolona de segunda generación y es primordialmente activo contra los gramnegativos y algunos microorganismos grampositivos. En la tercera generación se pueden agrupar al levofloxacino, gemifloxacino y al gatifloxacino y como cuarta generación al moxifloxacino.<sup>2,3</sup> La clasificación completa se muestra en el **Cuadro 1**.

### Ciprofloxacino

Ciprofloxacino fue una de las primeras fluoroquinolonas. Se prescribe para tratar o prevenir determinadas infecciones bacterianas, tiene amplio espectro de acción según el nivel de actividad. Es una fluoroquinolona de segunda generación, por lo que tiene mayor actividad ante gérmenes

gramnegativos (incluida *Pseudomonas aeruginosa*), también es activo contra algunos patógenos atípicos, tiene actividad moderada contra grampositivos y prácticamente nula frente a anaerobios.<sup>1,2</sup> Tiene más de 29 años de registro y uso en México.<sup>5</sup>

### Levofloxacino

El levofloxacino es el L-isómero del ofloxacino y ha demostrado actividad mejorada de cierta forma contra grampositivos; sin embargo, los datos de susceptibilidad muestran al levofloxacino como menos potente que ciprofloxacino contra agentes gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* y cierto tipo de enterobacterias. Levofloxacino tiene más de 19 años de registro y uso en México.<sup>2,5,6</sup>

**Cuadro 1.** Descripción general de la clasificación de las fluoroquinolonas<sup>1-3</sup>

Generación	Fluoroquinolona		Actividad microbiológica
Primera	Ácido nalidíxico		Enterobacterias
Segunda	Clase I	Lomefloxacin Norfloxacin	Enterobacterias Cobertura mejorada contra gramnegativos
	Clase II	Ofloxacin Ciprofloxacino	Enterobacterias, patógenos atípicos, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tercera	Levofloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin*		Enterobacterias, estreptococos, patógenos atípicos
Cuarta	Moxifloxacin, trovafloxacin		Enterobacterias, estreptococos, patógenos atípicos, <i>Staphylococcus aureus</i> metilino susceptibles, anaerobios
Otras (primera, segunda y tercera generaciones)	Grepafloxacin**		Estreptococos, patógenos atípicos
	Cinoxacin, enoxacin		Enterobacterias

\* Gatifloxacin (IV, oral) fue retirado del mercado en 2006 asociado con metabolismo anormal de la glucosa.<sup>3,4</sup>

\*\* Grepafloxacin fue retirado del mercado en 1999 asociado con eventos cardiovasculares severos.<sup>1,3</sup>

### Moxifloxacin

Es una de las más recientes fluoroquinolonas autorizadas en nuestro país, con alrededor de 15 años de registro.<sup>5</sup> Moxifloxacin tiene mejor cobertura contra grampositivos, microorganismos diversos-atípicos y anaerobios, comparado con las fluoroquinolonas de primera y segunda generaciones.<sup>2</sup>

### Farmacología de la fluoroquinolonas

#### Farmacocinética

**Absorción.** Las fluoroquinolonas se absorben adecuadamente después de ingerirlas y se distribuyen de manera amplia en los tejidos corporales, por ejemplo, de una a tres horas después de administrar una dosis de 400 mg de levofloxacin se alcanzan concentraciones máximas de  $6.21 \pm 1.34 \mu\text{g/mL}$ .<sup>7</sup> Las concentraciones séricas alcanzadas posteriores a la administración oral son comparables a la administración intravenosa, lo que permite una transición temprana entre ambas vías (intravenosa a oral) y la potencial reducción en los costos.<sup>1</sup> La toma o no de alimentos después de ingerir los medicamentos no

aminora la absorción, sólo hay reportes de la comida rica en grasa, que retrasa su absorción y reduce su concentración máxima.<sup>6</sup> Sin embargo, las quinolonas se quelan con cationes como el aluminio, el magnesio, el calcio, el hierro y el cinc, interacción que reduce significativamente la absorción y su biodisponibilidad, lo que ocasiona menor concentración sérica y menor penetración a tejidos, por lo que se han sugerido dosis de espaciamiento de fluoroquinolonas e interactuantes como un método para lograr la absorción adecuada.<sup>1,8</sup> Moxifloxacin alcanza concentraciones plasmáticas de  $3.57 \mu\text{g/mL}$ .<sup>9</sup>

**Distribución.** El volumen de distribución de las quinolonas es grande y las concentraciones observadas en orina, riñón, pulmón, tejido prostático, heces, bilis, macrófagos y neutrófilos son mayores que las observadas en suero.<sup>1</sup> La biodisponibilidad de las fluoroquinolonas es de al menos 50% para todas ellas (70% para ciprofloxacino). En el caso de levofloxacin, la biodisponibilidad es mayor de 99%.<sup>10</sup> Moxifloxacin tiene biodisponibilidad de 91.8%.<sup>9</sup>

**Metabolismo.** En el caso del ciprofloxacino se han identificado cuatro metabolitos, que tienen



menor actividad antimicrobiana que el fármaco inalterado.<sup>11</sup> Levofloxacinó sufre un metabolismo limitado en humanos y es primordialmente eliminado en orina; se han detectado algunos metabolitos como desmetil y N-óxido, que tienen poca actividad farmacológica.<sup>12,15</sup> En el caso específico de moxifloxacino, éste experimenta una biotransformación de fase II y se excreta vía renal y biliar/fecal en una proporción como fármaco inalterado y otra en formas de compuesto sulfonado (38%) y glucorónido (14%); ambos metabolitos son microbiológicamente inactivos.<sup>12</sup>

*Excreción.* Su vida media puede variar desde 1.5 a 20 horas, por lo que su intervalo de administración suele ser entre 12 y 24 horas. En el caso de ciprofloxacino es de 3.5 horas, para levofloxacino de 6.9 horas, es una de las más prolongadas, moxifloxacino tiene vida media de aproximadamente 12 horas.<sup>1,6,13</sup>

La eliminación de las fluoroquinolonas difiere entre cada una (renal y no renal), por lo que las dosis podrían requerir ajustes; en su mayoría son excretadas por vía renal pero el moxifloxacino y el trovafloxacino son eliminados por vía hepática.<sup>1,13</sup>

Entre 40 y 50% de una dosis oral es eliminada por orina como fármaco inalterado.<sup>14</sup> Levofloxacino se elimina por orina sin cambios en 87%, posterior a una administración por vía oral.<sup>12</sup> Cerca de 19% de moxifloxacino se excreta como fármaco inalterado en orina y alrededor de 25% en las heces.<sup>15</sup> En el **Cuadro 2** se resumen las variables farmacocinéticas de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

#### Ajuste de dosis en adultos con función renal y hepática alteradas

Debido a la alta depuración renal del ciprofloxacino y del levofloxacino, la dosis debe ajustarse

de acuerdo con la depuración en pacientes con insuficiencia renal (**Cuadro 3**). Asimismo, los parámetros farmacocinéticos de moxifloxacino no son significativamente alterados en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no es necesario un ajuste de dosis, incluidos los pacientes que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria. Respecto al ajuste de dosis por insuficiencia hepática, no se tiene documentado un ajuste de dosis como tal para cualquiera de estas tres fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino); sin embargo, siempre debe tenerse en consideración la administración de las fluoroquinolonas en este tipo de pacientes y vigilar cuidadosamente.<sup>10,12,14</sup>

*Farmacodinamia/microbiología.* Al igual que los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas tienen acción bactericida concentración-dependiente, su actividad bactericida es más pronunciada en tanto la concentración sérica del fármaco aumenta en aproximadamente 30 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM).<sup>10</sup>

Cada fluoroquinolona tiene un amplio espectro antibiótico y, como en la mayor parte de los tratamientos antibióticos, éstos deben seguir un análisis y diagnóstico precisos con la finalidad de evitar un tratamiento innecesario, considerando el incremento en las tasas de resistencia a los antibióticos, especialmente a las fluoroquinolonas y a las cefalosporinas.<sup>16</sup> Las fluoroquinolonas muestran actividad *in vitro* contra un amplio rango de microorganismos gramnegativos y grampositivos (**Cuadro 4**).<sup>17</sup>

Su prescripción en el tratamiento de otras infecciones en las indicaciones aprobadas debe ser determinada por la susceptibilidad de los microorganismos a cada uno de los productos.<sup>17</sup> La mayor parte de las cepas de *Burkholderia cepacia* y algunas de las cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes a ciprofloxacino, como lo son la mayor parte de las bacterias

**Cuadro 2.** Resumen de parámetros farmacocinéticos

Fluoroquinolona	Dosis	Vida media ( $t_{1/2}$ )	ABC	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub>	Referencia
Ciprofloxacino	500 a 750 mg	NR	28 a 32 mg/h/L	3 a 3.6 mg/mL	NR	2
	500 a 750 mg (oral)	4 h	10 a 14 mg/h/L	2.2 a 3 µg/mL	1.5 h	10
	500 a 750 mg (oral)	3.5 h	10.1 a 14 mg/h/mL	2.3 a 3 µg/mL	1.2 h	13
Levofloxacino	500 mg	NR	48 mg/h/L	5.7 mg/L	NR	2
	500 mg (oral)	6.1 ± 1.78 h	62.75 ± 23.29 µg/h/mL	9.33 ± 2.43 µg/mL	1.31 ± 0.50 h	6
	500 a 750 mg (oral)	6.7 h	48 a 82 mg/h/L	5.3 a 7.1 µg/mL	1.4 h	10
	500 a 750 mg (oral)	6.9 h	48 a 82 mg/h/L	5.08 a 7.13 µg/mL	1.7 h	13
Moxifloxacino	400 mg	NR	48 mg/h/L	4.5 mg/L	NR	2
	200 a 400 mg (oral)	11 h	15.3 a 30.8 mg/h/L	1.2 a 3.1 mg/L	1.8 h	10
	400 mg (oral)	11.25 ± 1.58 h	33.91 ± 5.40 µg/h/mL	3.57 ± 0.85 µg/L	1.15 ± 0.75 h	9
	200 a 400 mg (oral)	12.1 h	15.4 a 33.8 mg/h/L	1.16 a 3.34 µg/µL	1.7 h	13

NR: no referidos; ABC: área bajo la curva; C<sub>máx</sub>: concentración máxima; T<sub>máx</sub>: tiempo máximo.

**Cuadro 3.** Ajustes de dosis de acuerdo con la depuración de creatinina<sup>12,14</sup>

Ciprofloxacino			
Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis		
> 50	Dosis habitual		
30 a 50	250 a 500 mg cada 12 h		
5 a 29	250 a 500 mg cada 18 h		
Pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal	250 a 500 mg cada 24 h (posterior a la diálisis)		
Levofloxacino			
Dosis con función renal normal (cada 24 horas)	Depuración de creatinina de 20 a 49 (mL/min)	Depuración de creatinina de 10 a 19 (mL/min)	Pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria
750 mg	750 mg cada 48 horas	750 mg dosis inicial, continuar con 500 mg cada 48 horas	750 mg dosis inicial, continuar con 500 mg cada 48 horas
500 mg	500 mg dosis inicial, continuar con 250 mg cada 24 horas	500 mg dosis inicial, continuar con 250 mg cada 48 horas	500 mg dosis inicial, continuar con 250 mg cada 48 horas
250 mg	No se requiere ajuste de dosis	250 mg cada 48 horas. Cuando se esté tratando una infección de vías urinarias no complicada, no se requiere ajuste de dosis	No hay información disponible acerca del ajuste de dosis

**Cuadro 4.** Microbiología (actividad antimicrobiana *in vivo* e *in vitro*)<sup>17</sup>

Microorganismo	Moxi	Levo	Cipro
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+ <sup>5</sup>	+
<i>Enterobacter cloacae</i>	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>parainfluenzae</i>	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+
<i>Providencia stuartii</i> y <i>rettgeri</i>	+	+	+
<i>Morganella morganii</i>	+	+	+
<i>Citrobacter freundii</i> y <i>diversus</i>	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>epidermidis</i>	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>
<i>Serratia marcescens</i>	+	+	+
<i>Campylobacter jejuni</i>	+	+	+
<i>S. f, s, d, b</i>	+	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+ <sup>3</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+ <sup>4</sup>	+ <sup>4</sup>	+ <sup>2</sup>
<i>Enterococcus faecalis</i>	+ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>	+
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+
<i>Salmonella typhi</i>	+	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+
<i>Streptococcus anginosus</i>	+	+	+
<i>Streptococcus constellatus</i>	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	+	+
<i>Bacteroides thetaotaomicronn</i>	+	+	+
<i>Clostridium perfringens</i>	+	+	+
<i>Peptostreptococcus species</i>	+	+	+

Cipro: ciprofloxacino; Levo: levofloxacino; Moxi: moxifloxacino; *S. f, s, d y b*: *Shigella flexneri, sonnei dysenteriae* y *boydii*.  
<sup>1</sup> Sólo cepas meticilino susceptibles; <sup>2</sup> algunas cepas son sólo moderadamente susceptibles; <sup>3</sup> sólo cepas penicilino susceptibles; <sup>4</sup> incluyen cepas multirresistentes; <sup>5</sup> como en cualquier otro producto de esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia bastante rápido con levofloxacino. <sup>6</sup> No recomendable de acuerdo con *Guidelines on Urological Infections*.<sup>16</sup>

anaerobias, incluidas *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*<sup>13</sup>

### Eventos adversos

Las fluoroquinolonas son, en general, bien toleradas, los eventos adversos asociados van desde leves, de alivio espontáneo a raros. Las reacciones adversas más comunes registradas son las gastrointestinales (varían entre 3 y 6%), le siguen en frecuencia los síntomas del sistema nervioso central (1 a 4%) que incluyen cefalea y mareo. Como las fluoroquinolonas exhiben afinidad por el tejido conectivo, se ha reportado, aunque de infrecuente aparición, tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles, con mayor riesgo en mayores de 60 años y deportistas; los factores predisponentes incluyen el tratamiento con corticoesteroides e insuficiencia renal. Los síntomas se alivian en poco tiempo tras retirar el

fármaco, pero en 10% de los pacientes pueden persistir varias semanas. Debido a que algunas fluoroquinolonas tienen el efecto potencial de producir arritmias por alargamiento del QT corregido (QTc), los pacientes susceptibles a este evento adverso son del sexo femenino y con tratamiento concomitante con amiodarona o macrólidos.<sup>13,18</sup>

### Administración de fluoroquinolonas en infecciones de las vías respiratorias bajas

Las indicaciones y dosis de fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones de vías respiratorias inferiores y neumonía adquirida en la comunidad se resumen en el **Cuadro 5**.

Las fluoroquinolonas son una opción adecuada para la elección del tratamiento antibiótico empírico en los pacientes con sospecha clínica de

**Cuadro 5.** Indicaciones y dosis de las fluoroquinolonas

	Tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Ciprofloxacino	Neumonía nosocomial <sup>19</sup>	400 mg (IV)	Cada 8 horas	7
	Neumonía adquirida en la comunidad <sup>20</sup>	400 mg (IV) <sup>a</sup>	Cada 12 horas	5, 7, 10
	Exacerbación grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>21</sup>	400 mg (IV) <sup>b</sup>	Cada 8 horas	7
Levofloxacino	Neumonía nosocomial <sup>19</sup>	750 mg (IV)	Cada 24 horas	7
	Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada) <sup>20</sup>	750 mg <sup>*y</sup>	Cada 24 horas	5, 7, 10
	Exacerbación grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>22</sup>	500 mg	Cada 24 horas	7 a 10
Moxifloxacino	Exacerbación grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>22</sup>	400 mg	Cada 24 horas	7 a 10
	Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada) <sup>20</sup>	400 mg <sup>*y</sup>	Cada 24 horas	5, 7, 10

<sup>y</sup> Tratamiento intrahospitalario.

<sup>a</sup> Tratamiento alternativo en neumonía por *P. aeruginosa*.

<sup>b</sup> Pacientes con factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

<sup>c</sup> Tratamiento empírico contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y antipseudomonas.

\* Ajustar de acuerdo con la función renal.

IV: intravenoso.

neumonía adquirida en la comunidad y hospitalizados. Por ejemplo, en un estudio cruzado con distribución al azar, con rotación de antibióticos en periodos de cuatro meses, se estudió la no inferioridad respecto a la mortalidad a los 90 días en las estrategias de tratamiento empírico con monoterapia de betalactámicos (656 pacientes), tratamiento de combinación de betalactámico con macrólido (739 pacientes) o monoterapia con fluoroquinolonas (888 pacientes). La tasa de mortalidad a 90 días fue de 9, 11.1 y 8.8, respectivamente. En el análisis por intención de tratar el riesgo de muerte fue mayor en 1.9 puntos porcentuales (intervalo de confianza de 90% [IC90%], -0.6 a 4.4) con la combinación de betalactámico con macrólido que con la monoterapia de betalactámico e inferior en 0.6 puntos porcentuales (IC90%, -2.8 a 1.9) con la fluoroquinolona que con la monoterapia de betalactámico. La mediana de la estancia hospitalaria fue de seis días en todos los grupos. Sin embargo, no hubo diferencias clínicas significativas, sólo un ligera prolongación de la estancia hospitalaria

en el grupo de combinación de betalactámico con macrólido; también hubo asociaciones con la resistencia y posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Por lo que las fluoroquinolonas en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad son una opción válida que no muestra inferioridad ante otros tratamientos empíricos.<sup>23</sup>

También las fluoroquinolonas muestran acción aumentada contra *Streptococcus pneumoniae* (levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacino); se han prescrito como monoterapia para tratar la neumonía adquirida en la comunidad, además, estas fluoroquinolonas “de las vías respiratorias” han demostrado actividad *in vitro* contra los patógenos aislados con más frecuencia: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, así como a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. A pesar de que no son el tratamiento de elección contra la neumonía en adultos previamente sanos, las fluoroquinolonas



están recomendadas en adultos con comorbilidades y en los que se han expuesto a antibióticos en los tres meses previos y que, por consecuencia, es más probable que estén infectados con patógenos resistentes.<sup>20,21,24,25</sup>

Se han reportado fallas en el tratamiento de neumonía neumocócica con la dosis habitual de 500 mg de levofloxacino como consecuencia de resistencia; información reciente respecto a la farmacodinamia y farmacocinética antimicrobiana hace referencia a la necesidad de una dosis mayor: 750 mg cada 24 horas durante cinco días; otras indicaciones para aumentar la dosis son infecciones por *Pseudomonas* y *Klebsiella*.<sup>20,21</sup>

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana del Tórax (2016) establecieron las recomendaciones de administración empírica de fluoroquinolonas (**Cuadro 6**) en el tratamiento de neumonía asociada con ventilación mecánica (VAP, por sus siglas en inglés: *ventilator-associated pneumonia*).<sup>23</sup>

Asimismo, en un estudio con distribución al azar, realizado en pacientes con infiltrados

**Cuadro 6.** Tratamiento antimicrobiano empírico recomendado en sospecha clínica de neumonía asociada con ventilador en unidades donde es apropiada la cobertura empírica contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y cobertura doble contra *Pseudomonas*/gramnegativos<sup>19</sup>

Antibióticos con cobertura para gramnegativos con actividad contra <i>Pseudomonas</i> : agentes tipo no $\beta$ -lactámicos	
Fluoroquinolona	Dosis
Levofloxacino	750 mg IV diarios
Ciprofloxacino	400 mg IV cada 8 horas

En este cuadro sólo se mencionan las fluoroquinolonas prescritas como alternativas (levofloxacino y ciprofloxacino). De igual manera, las guías también consideran alternativa a las fluoroquinolonas (**Cuadro 7**) en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial o adquirida en el hospital no asociada con ventilación mecánica<sup>19</sup>  
IV: intravenoso.

pulmonares e internados en una unidad de terapia intensiva, en el que se utilizó como criterio operativo para tomar decisiones en cuanto al tratamiento antibiótico el índice de infección pulmonar clínica (CPIS, por sus siglas en inglés: *Clinical Pulmonary Infection Score*); los pacientes con CPIS  $\leq 6$  (con baja probabilidad de neumonía) fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento estándar (elección y duración de los antibióticos a criterio médico) o ciprofloxacino como monoterapia, con revaloración a los tres días; el ciprofloxacino se suspendía si el CPIS se mantenía  $\leq 6$ . Los pacientes que fueron asignados al azar al grupo de ciprofloxacino tuvieron menor duración de su tratamiento (3.0 vs 9.8 días,  $p = 0.0001$ ), menor costo de tratamiento (259 vs 640 dólares americanos;  $p = 0.0001$ ), menor resistencia a los antibióticos y menor tasa de superinfecciones (14 vs 38%; RR, 0.36; IC95%, -14-89) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento estándar; la mortalidad y la duración de la permanencia en la unidad de cuidados intensivos no difirieron a pesar de la menor duración de tratamiento ( $p = 0.0001$ ) y el menor costo del tratamiento antibiótico ( $p = 0.003$ ), lo que indica que un tratamiento corto y en monoterapia (ciprofloxacino) es apropiado, sin afectar la duración de la estancia o la mortalidad.<sup>19,26</sup>

### Administración de fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones de las vías genitourinarias

La elección del tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias (IVU) debe basarse en los patrones de susceptibilidad y espectro de los uropatógenos causales, sobre todo considerando el aumento en la resistencia a antibióticos de amplio espectro, como las fluoroquinolonas y cefalosporinas como resultado de la prescripción desmedida de ambos grupos, así como de la resistencia cruzada con otros antibióticos. De esta manera, las fluoroquinolonas

**Cuadro 7.** Tratamiento antimicrobiano inicial recomendado contra neumonía nosocomial (no asociada con ventilador)<sup>19</sup>

Sin alto riesgo de mortalidad y sin factores que aumenten la posibilidad de MRSA	Sin alto riesgo de mortalidad, pero con factores que aumentan la posibilidad de MRSA	Alto riesgo de mortalidad o administración de antibióticos vía IV durante los 90 días previos
Levofloxacin 750 mg IV diarios	Levofloxacin 750 mg IV diarios o ciprofloxacino 400 mg IV cada 8 horas	Levofloxacin 750 mg IV diarios o ciprofloxacino 400 mg IV cada 8 horas
	Más: vancomicina 15 mg/kg IV cada 8 a 12 horas con la meta de alcanzar una concentración mínima de 15 a 20 mg/mL (considerar una dosis de carga para enfermedad severa de 25 a 30 mg/kg) o linezolid 600 mg IV cada 12 horas	Más: vancomicina 15 mg/kg IV cada 8 a 12 horas con la meta de alcanzar una concentración mínima de 15 a 20 mg/mL (considerar una dosis de carga para enfermedad severa de 25 a 30 mg/kg) o linezolid 600 mg IV cada 12 horas

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina; IV: intravenoso.

deben considerarse alternativa, a pesar de su baja resistencia.<sup>16,27,28</sup>

Para el tratamiento de la cistitis aguda las fluoroquinolonas deben considerarse tratamiento alternativo contra organismos resistentes o en pacientes con alergias a otros tratamientos.<sup>28</sup>

En los casos de pielonefritis aguda leve a moderada no complicada, pueden prescribirse ciprofloxacino o levofloxacin durante 7 a 10 días como primera línea de tratamiento si la tasa de resistencia a *E. coli* es menor a 10%; el tratamiento de primera elección de las pielonefritis severas son las fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacin) y, en caso de ser activas contra el microorganismo causante, puede cambiarse a la vía oral para completar un curso de una a dos semanas; en hombres con infección de vías urinarias febril o pielonefritis recurrentes o con sospecha de algún factor de complicación, es recomendable el tratamiento con una fluoroquinolona por un mínimo de dos semanas, considerando que es frecuente la afectación prostática.<sup>16,29</sup>

En el caso de infección de vías urinarias complicada en adultos con factores de riesgo urológicos y nefrológicos y cuando el tratamiento empírico sea necesario, tomando como consideración un pa-

trón de resistencia menor a 20%, puede indicarse una fluoroquinolona con excreción primordialmente renal (ciprofloxacino o levofloxacin) o en casos de insuficiencia renal severos si no se había indicado como tratamiento inicial.<sup>16</sup>

En pacientes con enfermedad poliquística renal del adulto, el tratamiento generalmente requiere un curso prolongado de altas dosis sistémicas, preferentemente de una fluoroquinolona.<sup>16</sup>

Asimismo, y como consecuencia de la diseminación de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolona, esta clase de antibióticos debe limitarse a casos de probada susceptibilidad.<sup>16</sup>

Las infecciones prostáticas bacterianas agudas pueden ser graves y usualmente se requieren dosis bactericidas altas de antibióticos, como penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de tercera generación o una fluoroquinolona. Todos estos agentes pueden ser combinados con un aminoglucósido en el tratamiento inicial. Para casos menos severos, puede administrarse una fluoroquinolona durante 10 días por vía oral.<sup>22</sup> En el caso de prostatitis bacteriana crónica y si se sospecha infección en el síndrome de dolor pélvico crónico, debe administrarse preferiblemente una fluoroquinolona por al menos cuatro semanas; ciprofloxacino y levofloxacin



son los antibióticos de elección debido a sus adecuadas propiedades farmacocinéticas, a su usualmente buen perfil de seguridad y a su actividad antibacteriana contra patógenos gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*; de manera adicional, levofloxacinó es activo contra grampositivos y patógenos atípicos como *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genital*. La duración del tratamiento, por lo general, debe ser de cuatro a seis semanas después del diagnóstico inicial.<sup>16,28</sup>

#### Administración de fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos

Las fluoroquinolonas pueden prescribirse en el tratamiento de infecciones del sitio quirúrgico. Las infecciones posteriores a cirugía de axila tienen alta recuperación de organismos gramnegativos y en el perineo, además de gramnegativos, hay alta incidencia de anaerobios; en ambos casos, se recomienda la adición de ciprofloxacino o levofloxacinó a metronidazol para el tratamiento de infecciones del sitio quirúrgico de axilas o el perineo. Las infecciones que aparecen después de una cirugía en una zona no estéril, como las mucosas vaginales, colónica, biliar o respiratoria pueden ser ocasionadas por la combinación de bacterias aerobias y anaerobias. En cirugía del aparato genitourinario o intestinal pueden prescribirse regímenes mixtos, por ejemplo: ciprofloxacino + metronidazol. En cuanto a estas recomendaciones es importante remarcar que una vez que la causa microbiana sea determinada, el tratamiento antibiótico debe modificarse en concordancia; además, la administración de fluoroquinolonas es una alternativa en el tratamiento antimicrobiano de la fascitis necrotizante en los pacientes con hipersensibilidad severa a la penicilina con infecciones mixtas y su adición a la clindamicina o metronidazol está recomendada, así como en el caso de la

fascitis necrotizante secundaria a *Aeromonas hydrophila*, en cuyo caso puede prescribirse ciprofloxacino en adición a doxiciclina.<sup>30</sup>

En pacientes diabéticos con infección de pies clasificación PEDIS 3 o 4, en las que el paciente está clínicamente estable y padece celulitis, abscesos, gangrena o la infección se encuentra en otros tejidos, como músculos, tendones, articulaciones o huesos o donde las infecciones son polimicrobianas, se recomienda la administración de quinolonas como levofloxacinó o ciprofloxacino por su amplio espectro; asimismo, en las infecciones agudas en las que el paciente tiene un estado tóxico sistémico o inestabilidad metabólica, la recomendación es la administración combinada de levofloxacinó o ciprofloxacino con clindamicina.<sup>31</sup>

También se ha observado buena penetración de moxifloxacinó en tejido inflamado del pie diabético infectado, por lo que moxifloxacinó (400 mg una vez al día) se considera una opción terapéutica en el tratamiento del pie diabético causado por organismos susceptibles.<sup>32</sup>

En el tratamiento de mordidas por animales y humanos cuando los  $\beta$ -lactámicos están contraindicados (antecedente de hipersensibilidad), ciprofloxacino o levofloxacinó en conjunto con metronidazol o moxifloxacinó como agente único son apropiados. De igual forma, en el tratamiento del erisipeloide, cuando hay antecedente de hipersensibilidad a la penicilina, la administración de fluoroquinolonas es apropiada.<sup>30</sup>

Más de 20% de los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia padecen una infección clínicamente comprobada de la piel y de tejidos blandos y durante el episodio inicial las bacterias gramnegativas deben ser el primer objetivo debido a que causan mortalidad alta. De acuerdo con las guías de práctica para el

diagnóstico y tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos, las recomendaciones para un régimen de antibióticos deben seguir los siguientes criterios, en los que las fluoroquinolonas se prefieren en los pacientes con bajo riesgo (índice MASCC  $\geq 21$ ) en combinación con amoxicilina-clavulanato. Levofloxacin tiene mayor actividad contra grampositivos en relación con ciprofloxacino,<sup>30</sup> pero es menos potente contra *Pseudomonas aeruginosa*, además de la administración en dosis mayores de levofloxacin.<sup>21,30,33</sup>

## CONCLUSIONES

Las fluoroquinolonas son un grupo de medicamentos de amplio espectro, con muy buena absorción gastrointestinal y biodisponibilidad, lo que las convierte en una excelente opción para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones respiratorias, urinarias y de piel y tejidos blandos; sus características e indicaciones pueden resumirse en la siguiente lista de evidencias y recomendaciones, la calidad de la evidencia y el grado de recomendación se evaluó con la Escala del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford 2011 (**Cuadros 8 y 9**):<sup>34</sup>

- Evidencia: el mecanismo de acción de las fluoroquinolonas es inhibir las enzimas topoisomerasa II y IV bacterianas (nivel de evidencia [NE] 4).<sup>1,14</sup>
- Evidencia: la acción bactericida de las quinolonas es concentración-dependiente, lo que se relaciona de manera importante con su posología (NE 2).<sup>1</sup>
- Evidencia: la absorción digestiva de las fluoroquinolonas es excelente, por lo que las concentraciones séricas alcanzadas posteriores a la administración oral son comparables a la administración intravenosa, lo que permite una transición temprana entre ambas vías y disminuir costos (NE 3).<sup>1</sup>
- Evidencia: la distribución de las quinolonas es amplia y su biodisponibilidad es excelente, puede ser desde 50 hasta 90% (NE 4).<sup>1,10,14</sup>
- Recomendación: las dosis de ciprofloxacino y levofloxacin deben ajustarse a la depuración renal del paciente (grado de recomendación [GR D]).<sup>10</sup>
- Recomendación: moxifloxacin no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (GR D).<sup>10</sup>
- Recomendación: algunas fluoroquinolonas tienen el efecto potencial de producir arritmias por alargamiento del QT corregido (QTc), los pacientes susceptibles son del sexo femenino y con tratamiento concomitante con amiodarona o macrólidos (GR D).<sup>13,18</sup>
- Recomendación: ciprofloxacino está recomendado en infección de vías respiratorias bajas leve a moderada a dosis de 400 mg IV o 500 mg VO cada 12 horas durante 7 a 14 días (GR D).<sup>20</sup>
- Recomendación: ciprofloxacino está indicado en infección de vías respiratorias bajas severa o complicada a dosis de 400 mg IV o 750 mg VO cada 8 a 12 horas durante 7 a 14 días (GR D).<sup>20</sup>
- Recomendación: levofloxacin está indicado en neumonía adquirida en la comunidad a dosis de 500 mg cada 24 horas durante 7 a 14 días o, bien, 750 mg cada 24 horas durante 5 días (esta última dosis ha reportado menos fallas del tratamiento) (GR C).<sup>20,21,33</sup>
- Recomendación: levofloxacin está indicado en exacerbación aguda bacteriana de bronquitis crónica a dosis de 500 mg cada 24 horas durante 7 días (GR D).<sup>22</sup>

Cuadro 8. Comparación entre los artículos clave revisados y analizados para sustentar las conclusiones (continúa en la siguiente página)

Fuente	Tipo de referencia	Fármaco	Evidencia	Riesgo de sesgo	Resultados	Eventos adversos	Conclusiones
Postma DF y col. N Engl J Med. 2015;37(14):1312-23	ECA	$\beta$ -lactam, $\beta$ -lactam/macrólido, FQL	Estudio cruzado aleatorizado, con rotación de antibióticos en pacientes con sospecha clínica de NAC y hospitalizados	Moderado	La tasa de mortalidad a 90 días fue de 9, 11,1 y 8,8%, respectivamente. Por intención de tratar, el riesgo de muerte fue mayor en 1,9 puntos porcentuales (IC90%, -0.6 a 4.4) con $\beta$ -lactam/macrólido vs $\beta$ -lactam e inferior en 0,6 puntos porcentuales (IC90%, -2,8 a 1,9) con la FQL vs $\beta$ -lactam***	No hubo diferencias significativas entre las tres estrategias en la incidencia de complicaciones mayores o menores	FQL en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad es una opción válida que no presenta inferioridad ante otros tratamientos empíricos
Zhanel GG, Drugs 2002;62(1):13-59	RL, análisis crítico	FQL	Revisión de bibliografía	Moderado	Las nuevas FQL ofrecen una excelente actividad contra bacilos gramnegativos y grampositivos. Ciprofloxacino todavía mantiene la mejor actividad <i>in vitro</i> contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Las nuevas FQL muestran una excelente biodisponibilidad y tienen más tiempo de vida media. Sus interacciones medicamentosas son limitadas	EA más comunes son los trastornos gastrointestinales, sistema nervioso y reacciones alérgicas	Las FQL tienen buenos parámetros farmacocinéticos, buena eficacia bacteriológica
Lubasch A, et al. AAC. 2000; 44(10): 2600-2603	ECA	FQL	Estudio abierto, aleatorizado de 6 períodos de cruzamiento, LV, GF, GP, MX, TV	Moderado	Levofloxacino mostró la mayor Cmax ( $6.21 \pm 1.34$ mg/mL), seguido de moxifloxacino ( $4.34 \pm 1.61$ mg/mL) y gatifloxacino ( $3.42 \pm 0.74$ mg/mL). AUC <sub>0-8</sub> de levofloxacino ( $44.8 \pm 4.4$ mg/h/mL), moxifloxacino ( $39.3 \pm 5.35$ mg/h/mL) y gatifloxacino ( $30 \pm 3.8$ mg/h/mL) fueron significativamente mayores que las de la ciprofloxacino ( $5.75 \pm 1.25$ mg/h/mL)	No se observó ningún efecto adverso grave durante el periodo del estudio	Las cinco fluoroquinolonas mostraron mayor biodisponibilidad, semividas más largas y C-max más altas que ciprofloxacino
Smith HJ, et al. JAC 2002;49(6):893-5	RL	FQL	Revisión de la actividad dual de FQL para el tratamiento de infecciones causadas por <i>S. pneumoniae</i>	Alto	CL <sub>100</sub> : CIP 13.15 (2-41.2), LV 10.65 (2.8-23.8), MX 9.45 (7.6-11.3), GP 12.2, TV 11.9		No está claro si el uso preferencial de las FQL de doble actividad va a limitar el desarrollo de resistencia en <i>S.pneumoniae</i>
Drekonja DM, et al. Prim Care 2008;35(2):345-67	RL	AM, AMC, FOS, NIT, TMP/SMX, CIP, LV, CEF	RL espectro clínico de la ITU (etiología, microbiología, diagnóstico y tratamiento)	Alto	Resistencia de gramnegativos a TMP-SMX y FQL (ITU superior). Resistencia <i>E. coli</i> con AM, AMC, TMP-SMX. NTF uso limitado <i>Pseudomonas</i> y <i>Proteus</i>	Siete días de tratamiento tienen tasas altas de éxito y bajas de ITU recurrente y están asociados con más EA	Se necesitan más investigaciones sobre el diagnóstico rápido de la ITU y identificación de pacientes con patógenos resistentes

**Cuadro 8.** Comparación entre los artículos clave revisados y analizados para sustentar las conclusiones (continuación)

Fuente	Tipo de referencia	Fármaco	Evidencia	Riesgo de sesgo	Resultados	Eventos adversos	Conclusiones
Scheidt, W. M. EID. 2003;9(1), 1-9	RL	CIP, LV, MX, GF	RL de la resistencia a los agentes antimicrobianos y de los patógenos MDR	Alto	MCP <i>P. aeruginosa</i> CIP 2 mg/L, LV 8 mg/L, MCP <i>S. pneumoniae</i> LV 8 mg/L, MX 2 mg/L, GF 4 mg/L	El uso inapropiado de agentes antimicrobianos ha sido asociado con consecuencias adversas (fracaso terapéutico, desarrollo de resistencia)	FQL está siendo cada vez más utilizado empíricamente a medida que la resistencia aumenta en los agentes antimicrobianos tradicionales
Oliphant, C.M, et al. AFP's. 2002;65: 455-64.	RL	CIP, LV, GF, OFX, MX	RL de FQL	Alto	CIP: Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> MX y LV: Enterobacterias, streptococco	FQL tienen pocos efectos adversos, sobre todo náuseas, dolor de cabeza, mareos y confusión.	Las mutaciones pueden ocurrir rápidamente durante la terapia con FQL y pueden ser el factor más significativo que limita el uso de estos fármacos
Bradley J. S, et al. Pediatrics 2011. 128-4. e1034-e1045	RL	CIP, LV, MX	RL de la administración ampliada de fluoroquinolonas	Alto	Patógenos efectivos por FQL: <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter species</i> , <i>Citrobacter species</i> , <i>Se-ratia species</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	CIP (N=335) 3% cualquier EA LV: vómito 4%	Se ha observado resistencia en cepas de <i>S. pneumoniae</i> infecciones del tracto respiratorio y en <i>Echerichia coli</i> aisladas de pacientes adultos

Riesgo de sesgo basado en *cochrane-handbook*<sup>35</sup>

AM: amoxicilina, AMC: amoxicilina-clavulanato, AUCtot: áreas totales bajo la curva, β-lactam: betalactámico, CEF: cefixima, CIP: ciprofloxacino, C-máx: concentración máxima, EA: eventos adversos, ECA: ensayo clínico aleatorizado, FQL: fluoroquinolonas, FOS: fosfomicina, GF: gatifloxacino, GP: grepafloxacino, IC<sub>50</sub>: media concentración inhibitoria máxima, ITU: infección de las vías urinarias, LV: levofloxacino, MCP: concentraciones de prevención para mutación, MDR: multiresistente, MX: moxifloxacino, NA: no aplicable, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, NTF: nitrofurantoina, OFX: ofloxacino, RL: Revisión de bibliografía, TMP/SMX: trimetoprim sulfametoxazol, TV: trovafloxacino.



- Recomendación: moxifloxacino está indicado en exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica a dosis de 400 mg cada 24 horas durante 5 días (GR D).<sup>22</sup>
- Recomendación: moxifloxacino está indicado en neumonía adquirida en la comunidad a dosis de 400 mg cada 24 horas durante 7 a 14 días (GR D).<sup>20</sup>
- Recomendación: en neumonía asociada con ventilación mecánica donde la cobertura empírica contra *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y cobertura doble con *Pseudomonas*/gramnegativos es apropiada, pueden prescribirse como antibióticos complementarios adicionales levofloxacino a dosis de 750 mg IV cada 24 horas o ciprofloxacino a dosis de 400 mg IV cada 8 h (GR B).<sup>19</sup>
- Recomendación: en neumonía nosocomial no asociada con ventilación mecánica y sin factores que aumenten la posibilidad de que *Staphylococcus aureus* meticilino resistente sea el agente causal, está indicado levofloxacino 750 mg IV cada 24 horas durante 7 a 14 días (GR B).<sup>19</sup>
- Recomendación: en neumonía nosocomial no asociada con ventilación mecánica y con factores que aumenten la posibilidad de que *Staphylococcus aureus* meticilino resistente sea el agente causal, están indicados levofloxacino 750 mg IV cada 24 horas o ciprofloxacino 400 mg IV cada 8 horas más vancomicina (GR B).<sup>19</sup>
- Recomendación: en neumonía nosocomial no asociada con ventilación mecánica con alto riesgo de mortalidad o administración de antibióticos intravenosos durante los 90 días previos, levofloxacino 750 mg IV cada 24 horas o ciprofloxacino 400 mg IV cada 8 horas más vancomicina están indicados (GR B).<sup>16</sup>
- Recomendación: ciprofloxacino o levofloxacino durante 7 a 10 días están indicados en caso de pielonefritis aguda de leve a moderada (GR B).<sup>16</sup>
- Recomendación: cuando hay pielonefritis severa están indicados ciprofloxacino o levofloxacino durante 7 a 14 días (GR B).<sup>16</sup>
- Recomendación: ciprofloxacino o levofloxacino durante 10 días están indicados en prostatitis bacteriana aguda (GR D).<sup>16</sup>
- Recomendación: ciprofloxacino o levofloxacino durante 4 a 6 semanas están indicados en caso de prostatitis bacteriana crónica y síndrome de dolor pélvico crónico (GR B).<sup>16</sup>
- Recomendación: si hay uretritis secundaria a *Neisseria gonorrhoea* una fluoroquinolona sólo está indicada en caso de probada susceptibilidad (GR B).<sup>16</sup>
- Recomendación: en caso de infección del sitio quirúrgico en axila o periné, están indicados ciprofloxacino o levofloxacino adicionados a metronidazol (GR B).<sup>30</sup>
- Recomendación: en caso de pacientes con infección de pie diabético clasificación PEDIS 3 o 4 se recomienda la administración combinada de levofloxacino o ciprofloxacino más clindamicina (GR A).<sup>31</sup>
- Recomendación: para el tratamiento de lesiones de piel por mordedura de animales o humanos y en caso de hipersensibilidad a  $\beta$ -lactámicos, está indicado moxifloxacino como agente único o ciprofloxacino o levofloxacino en conjunto con metronidazol (GR B).<sup>30</sup>
- Recomendación: las fluoroquinolonas están indicadas en el tratamiento del

**Cuadro 9.** Niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford

	Niveles de evidencia	Grados de recomendación
Nivel 1	Revisión sistemática de ensayos clínicos con distribución al azar o ensayos n = 1	A
Nivel 2	Ensayo con distribución al azar o estudio observacional con efecto espectacular	B
Nivel 3	Estudio de cohorte controlado sin distribución al azar/estudio de seguimiento	C
Nivel 4	Serie de casos, estudios de casos control o estudios históricamente controlados	D
Nivel 5	Razonamiento basado en los mecanismos	E

Se puede bajar el nivel según la calidad del estudio, imprecisión, su carácter indirecto, por inconsistencias entre los estudios o porque el grado absoluto del efecto es demasiado pequeño; se puede subir el nivel si el grado del efecto es grande o muy grande.

erisipeloide cuando hay antecedente de hipersensibilidad a la penicilina (GR B).<sup>30</sup>

- Recomendación: en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia con infección en piel o tejidos blandos, están indicados ciprofloxacino o levofloxacino agregados a amoxicilina-clavulanato (GR B).<sup>30</sup>

## REFERENCIAS

1. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002;65:455-64.
2. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):1-9.
3. Essential Medicines and Health Products Information Portal Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, actualizado el 2 de noviembre de 2016, (citado el 5 de diciembre de 2016), Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1461e/5.8.html>
4. Gatifloxacin (marketed as Tequin) Information. Estados Unidos de América, Food and Drug Administration (FDA) actualizado 17 de mayo de 2015 (citado el 27 de marzo de 2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107821.htm>
5. Consulta de registros sanitarios México, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 7 de octubre de 2016 (citado el 5 de diciembre de 2016)
6. Galan Herrera JF, Poo JL, Rosales Sánchez O, et al. Bioavailability of two oral formulations of a single dose of levofloxacin 500 mg: An open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy Mexican volunteers. *Clin Ther* 2009;31:1796-1803.
7. Lubasch A, Keller I, Borner K, et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(10):2600-2603.
8. Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. *Drug Saf* 1995;12(5):314-33.
9. Mendoza Tamayo G, Rosete Reyes A, Medina Santillán R, et al. Bioavailability of two tablet formulations of a single dose of moxifloxacin 400 mg: An open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy Mexican adult volunteers. *J Bioequiv Availab* 2014;6(6):197-201.
10. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis* 1999;10(3):207-238.
11. Shah A, Lettieri L, Blum R, et al. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in normal and renally impaired subjects. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:103-116.
12. Levaquin, multiple routes and forms. Estados Unidos de América, Food and Drug Administration (FDA) actualizado 5 de diciembre de 2016 (citado el 20 de diciembre de 2016), disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021721s020\\_020635s57\\_020634s52\\_lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021721s020_020635s57_020634s52_lbl.pdf)
13. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, et al. A critical review of the fluoroquinolones focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2002;62(1):13-59.
14. Cipro tablets. (Internet) Estados Unidos de América, Food and Drug Administration (FDA) actualizado 5 de diciembre de 2016 (citado el 5 de diciembre de 2016), disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/UCM130802.pdf>  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/UCM130802.pdf>
15. Avelox, IV, Tablets 400 mg. Estados Unidos de América, Food and Drug Administration (FDA) actualizado 5 de diciembre de 2016 (citado el 20 de diciembre de 2016), disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021085s039,021277s033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021085s039,021277s033lbl.pdf)



16. Guidelines on Urological infections European Association of Urology, actualizado en marzo de 2015, (citado el 29 de diciembre de 2016) disponible en: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/18\\_Urological-infections\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf)
17. The Johns Hopkins Hospital. *Antibiotic Guidelines* 2015-2016. 2015,
18. Ortega-Romeroa M, Soriano A. Efectos adversos de las fluoroquinolonas. *Med Integr* 2000;36:396-9.
19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;1-51.
20. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009;36.
21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:6:E1-E59.
22. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva. México: Secretaría de Salud, 2009.
23. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(14):1312-23.
24. Moss PJ, Finch RG. The next generation: fluoroquinolones in the management of acute lower respiratory infection in adults. *Thorax* 2000;55(1):83-5.
25. Smith HJ, Nichol KA, Hoban DJ, Zhanell GG. Dual activity of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*: the facts behind the claims. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(6):893-5.
26. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.
27. Gutiérrez-Castrellón P, Díaz-García L, de Colsa-Ranero A, et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract infections (UTIs) in adults: a systematic review with meta-analysis. *Gac Méd Méx* 2015;151(2):225-44.
28. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* 2011;95(1):27-41.
29. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care* 2008 Jun;35(2):345-67.
30. Stevens D, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-e52.
31. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Méx* 2009;25(6):481-526.
32. Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, et al. Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(2):135-42.
33. Bradley JS, Jackson MA, et al. Clinical report, The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011;128:4.e1034-e1045.
34. Grupo de trabajo sobre niveles de evidencia del OCEBM\*. Niveles de evidencia 2011 de Oxford (The Oxford 2011 Levels of Evidence). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

### 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.

# OKSEN®



90 años  
Senosiain®

## OK EN HIPERTENSIÓN

Porque la **hipertensión** es un problema de salud global que daña órganos blanco y que tiene como consecuencia:

- › **Insuficiencia cardiaca**
- › **Daño renal**
- › **Retinopatía**
- › **Demencia vascular** <sup>(1)</sup>

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

+ **Telmisartán**  
**Hidroclorotiazida**



 **IPAL®**

**Senosiain®**



## Libros de medicina para internistas

Murillo-Godínez G

### Resumen

La bibliografía médica, nacional y extranjera, está en constante crecimiento, de ahí la necesidad de que los médicos internistas cuenten con una guía de los textos más conocidos y de mayor utilidad y actualidad. Es debido a esta necesidad que me permito presentar una lista de los libros básicos para la medicina interna basada y tomando en cuenta el temario para sustentar el examen del Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC.

**PALABRAS CLAVE:** Medicina interna.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):106-112.

## Books of medicine for internists.

Murillo-Godínez G

### Abstract

The medical literature, national and foreign, is constantly growing, hence the need for internists to have a guide to the most known and most useful and current texts. It is due to this need that I allow myself to present a list of the basic books for internal medicine taking into account the agenda to support the examination of the Mexican Council of Internal Medicine, AC.

**KEYWORDS:** Internal Medicine.

Internista, práctica privada.

**Recibido:** 20 de agosto 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. Guillermo Murillo Godínez  
t1mx2167747@prodigy.net.mx

### Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Libros de medicina para internistas. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):106-112.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1587>



## ANTECEDENTES

La bibliografía médica, nacional y extranjera, está en constante crecimiento, de ahí la necesidad de que los médicos internistas cuenten con una herramienta que les permita tener una guía de los textos más conocidos.

En el caso de los colegas anglohablantes, desde hace varios años han contado con diversos instrumentos al respecto: históricamente, hasta 1997, el *American College of Physicians* publicó una lista denominada *A Library for Internists*;<sup>1</sup> hasta el 2001-2003 se publicaron las listas conocidas como Brandon/Hill;<sup>2-4</sup> en la actualidad, disponen de las listas elaboradas por la empresa llamada Doody's®;<sup>5</sup> ha habido también otros intentos transitorios en el mismo sentido en Estados Unidos y en España.<sup>6-8</sup> En México sólo el Consejo Mexicano de Cirugía General, AC y el Consejo Mexicano de Psiquiatría, AC han elaborado una "bibliografía sugerida" para los aspirantes a los exámenes de adiestramiento y certificación<sup>9</sup> y una "bibliografía básica" para la presentación del examen teórico,<sup>10</sup> respectivamente.

Por lo mencionado, para cubrir las necesidades de los internistas iberoamericanos parece haber la necesidad de un instrumento similar, que con la siguiente lista perfectible se pretende empezar a cubrir. Como guía para la elaboración de la lista se tomaron los temas para sustentar el examen del Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC,<sup>11</sup> agregando las obras de Medicina Interna general, colocando inicialmente las obras clásicas extranjeras y enseguida las posibles opciones iberoamericanas correspondientes.

### Medicina Interna general

- A. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Elsevier España SLU. España, 2017 (25<sup>a</sup> ed.), 3093 pp.
- B. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education, USA, 2015 (19<sup>th</sup> ed.), 3983 pp.
- C. Warrell DA, Cox TM, Firth JD. Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press, UK, 2010 (5<sup>th</sup> ed.), 5518 pp.
- D. Munjal YP (Ed.). Textbook of Medicine. The Association of Physicians of India (API)-Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., India, 2012 (9<sup>th</sup> ed.), 2086 pp.
- E. Rozman C (dir.). Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España, SLU, España, 2016 (18<sup>o</sup> ed.), 2689 pp.
- F. Rodríguez GJL (director gral.). Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento Médico. Marbán Libros-Grupo Científico DTM®, España, 2015 (6<sup>a</sup> ed.), 3101 pp.
- G. Ramiro M, Lifshitz A, Halabe CJ, Frati MAC. El Internista. Medicina Interna para internistas. Colegio de Medicina Interna de México, AC-Edición y Farmacia (Nieto Editores), México, 2013 (4<sup>o</sup> ed.), 2270 pp.
- H. González CA, Sánchez SMJ, Román LE, Elizondo AS, Garrido AE. Medicina Interna. Hospital General de México-Editorial Prado, SA de CV, México, 2014 (2<sup>a</sup> ed.), 1584 pp.

### Diabetes mellitus

- A. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd., UK, 2015 (4<sup>th</sup> ed.), 1181 pp.
- B. Rosas GJ, Lyra R, Cavalcanti N. Diabetes mellitus. Visión Latinoamericana. Intersistemas, SA de CV, México, 2009, 765 pp.

**Enfermedades endocrinas y del metabolismo**

- A. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams. Textbook of Endocrinology. Elsevier Inc., USA, 2016 (13<sup>th</sup> ed.), 1872 pp.
- B. Orrego MA. Endocrinología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Colombia, 2012 (7<sup>a</sup> ed.), 693 pp.
- C. Flores LF, Cabeza A, Calarco ZE. Endocrinología. Méndez Editores, México, 2017 (7<sup>a</sup> ed.), 752 pp.

**Desnutrición**

- A. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2014 (11<sup>a</sup> ed.), 1648 pp.
- B. Gil HÁ. Tratado de Nutrición. Editorial Médica Panamericana SA de CV, México, 3<sup>a</sup> ed., 2017, 5 tomos (611, 576, 793, 724, 1144 pp.)
- C. Mataix VJ. Nutrición y alimentación humana. Editorial Médica Ergón, España, 2015 (2<sup>a</sup> ed.), 1993 pp.
- D. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. Nutriología Médica. Fundación Mexicana para la Salud-Editorial Médica Panamericana SA de CV, México, 2008 (3<sup>a</sup> ed.), 822 pp.

**Hipertensión arterial**

- A. Kaplan NM, Víctor RG. Hipertensión clínica. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2011 (10<sup>a</sup> ed.), 717 pp.
- B. González CAF. Manejo integral del paciente hipertenso. Sociedad Mexicana para el Estudio de la Hipertensión, México, 2008 (1<sup>a</sup> ed.), 107 pp.

**Enfermedades del corazón y los vasos**

- A. Mann DL, Bonow RO, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier, USA, 2015 (10<sup>th</sup> ed.), 2239 pp.
- B. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, Hurst's The Heart, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2011 (13<sup>th</sup> ed.), 2597 pp.
- C. Ruesga ZEA, Saturno CG. Cardiología. El Manual Moderno SA de CV, México, 2011 (2<sup>a</sup> ed.), 1679 pp.
- D. Saturno CG. Cardiología. El Manual Moderno, SA de CV, México, 2017 (1<sup>a</sup> ed.), 1170 pp.
- E. Guadalajara BJF. Cardiología. Méndez Editores, México, 2012 (7<sup>a</sup> ed.), 1350 pp.

**Enfermedades de los riñones y vías urinarias**

- A. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner & Rector's The Kidney. Elsevier, USA, 2016 (10<sup>th</sup> ed), 3341 pp.
- B. Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW. Schrier's Diseases of the kidney. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2013 (9<sup>th</sup> ed.), 2885.
- C. McAninch JW, Lue TF. Smith y Tanagho. Urología General. McGraw-Hill Education, México, 2013 (18<sup>a</sup> ed.), 667 pp.
- D. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh. Urology. Elsevier, USA, 2016 (11<sup>th</sup> ed.), 4903 pp.
- E. Uribe AJF. Urología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Colombia, 2009 (4<sup>a</sup> ed.), 562 pp.



- F. Peña RJC. Nefrología clínica y trastornos del agua y de los electrolitos. Méndez Editores, 2012 (4ª ed.), 748 pp.
- G. Sánchez LHM. Manual práctico de Urología. Sociedad Mexicana de Urología-Editorial Cuellar Ayala, México, 2014 (1ª ed.), 510 pp.

#### Enfermedades del aparato digestivo

- A. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology/ Diagnosis/Management. Elsevier, USA, 2010 (9th ed.), 2327 pp.
- B. Podolsky DK (edit.). Yamada's Textbook of Gastroenterology. John Wiley & Sons Ltd., USA, 2016 (6th ed.), 3259 pp.
- C. Méndez-Sánchez N, Uribe EM. Gastroenterología. McGraw-Hill Interamericana Editores, SA de CV, México, 2010 (2ª ed.), 865 pp.
- D. Villalobos JJ, Olivera MMA, Valdovinos DMA, Torres VG. Gastroenterología. Méndez Editores, México, 2012 (6ª ed.), 1096 pp.

#### Enfermedades broncopulmonares

- A. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senlor RM, Pack AI. Fishman's Pulmonary diseases and disorders. The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2008 (4th ed.), 2895 pp.
- B. González JF. Diagnóstico y tratamiento en Neumología. Editorial El Manual Moderno, SA de CV, México, 2016 (2ª ed.), 629 pp.
- C. Cosío VI, Celis A, Cosío PM, Urbina A. Aparato Respiratorio. Méndez Editores, México, 2009 (17ª ed.), 733 pp.

- D. Cano VF. Enfermedades del aparato respiratorio. Méndez Editores, México, 2017 (4ª ed.), 832 pp.
- E. Rivero SO, Navarro RF. Neumología. Editorial Trillas, SA de CV, México, 2009 (6ª ed.), 418 pp.

#### Enfermedades del sistema nervioso

- A. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill Education, USA, 2014 (10th ed.), 1669 pp.
- B. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt's Neurology. Wolters Kluwer, USA, 2015 (13th ed.), 2669 pp.
- C. Toro GJ, Yepes SM, Palacios SE. Neurología. El Manual Moderno, SA de CV, 2010 (2ª ed.), 920 pp.
- D. Muñoz LCE. Neurología clínica. El Manual Moderno, SA de CV, México, 2015 (1ª ed.), 664 pp.

#### Enfermedades psiquiátricas

- A. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Wolters Kluwer, USA, 2017 (10th ed.), 12753 pp.
- B. Hales RE, Yudofsky SC, Weiss RL. Textbook of Psychiatry. Am Psychiatr Publishing, USA, 2014 (6th ed.), 1511 pp.
- C. Palomo T, Jiménez-Arriero MA. Manual de Psiquiatría. Ene Life Publicidad, SA. y Editores, España, 2009 (1ª ed.), 1020 pp.
- D. De la Fuente JR, Heinze G. Salud mental y medicina psicológica. McGraw-Hill Education, México, 2014 (2ª ed.), 415 pp.

**Urgencias**

- A. Tintinalli JE (edit.). Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide. American College of Emergency Physicians-McGraw-Hill Education, USA, 2016 (8<sup>th</sup> ed.), 2173 pp.
- B. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M (editors.). Rosen's Emergency Medicine. Concepts and clinical practice. Elsevier, USA, 2018 (9<sup>th</sup> ed.), 2973 pp.
- C. Gulias HA (comp.). Manual de Terapéutica médica y procedimientos de Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán-McGraw-Hill, México, 2011 (6<sup>a</sup> ed.), 1018 pp.
- D. Llamas EGA (edit.). Diagnóstico, terapéutica y Urgencias en medicina interna. Méndez Editores, México, 2016 (5<sup>a</sup> ed.), 810 pp.

**Infecciones y parasitosis**

- A. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Elsevier, USA, 2015 (8<sup>a</sup> ed.), 4968 pp.
- B. Muñoz O, Santos JI, Solórzano F, Miranda NMG. Infectología de Kumate-Gutiérrez. Méndez Editores, México, 2016 (18<sup>a</sup> ed.), 1064 pp.
- C. Tay J, Gutiérrez M, Lara R, Velasco O. Parasitología médica. Méndez Editores, México, 2010 (8<sup>a</sup> ed.), 512 pp.
- D. Rodríguez PEG. Parasitología médica. El Manual Moderno, SA de CV, México, 2013 (1<sup>a</sup> ed.), 401 pp.

**Enfermedades articulares y del tejido conectivo**

- A. Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U. Oxford

Textbook of Rheumatology. Oxford University Press, UK, 2013 (4<sup>th</sup> ed.), 1553 pp.

- B. Firestein GS, McInnes IB, Budd RC, O'Dell JR, Gabriel SE. Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology. Elsevier, USA, 2017 (10<sup>th</sup> ed.), 2441 pp.
- C. Alperi LM (edit.). Manual SER de enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología, España, 2014 (6<sup>a</sup> ed.), 659 pp.
- D. Martínez-Elizondo P. Introducción a la Reumatología. Colegio Mexicano de Reumatología-Intersistemas, México, 2011 (5<sup>a</sup> ed.), 553 pp.

**Enfermedades de la sangre, tejido linfoides y hematopoyético**

- A. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. Williams's Hematology. McGraw-Hill Education, USA, 2016 (9<sup>th</sup> ed.), 2528 pp.
- B. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2013 (13<sup>th</sup> ed.), 5122 pp.
- C. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology. Basic principles and practice. Elsevier, USA, 2013 (6<sup>th</sup> ed.), 2679 pp.
- D. Osorio SG. Hematología, diagnóstico y terapéutica. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., Chile, 2008 (3<sup>a</sup> ed.), 801 pp.
- E. Jaime PJC, Gómez AD. Hematología. La sangre y sus enfermedades. McGraw-Hill Education, México, 2015 (4<sup>a</sup> ed.), 290 pp.
- F. Ruiz AGJ, Ruiz DGJ. Fundamentos de Hematología. Editorial Médica Paname-



ricana, SA de CV, México, 2014 (5ª ed.), 394 pp.

- G. Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos. Su relación con las enfermedades que los producen. Editorial Prado, SA de CV, México, 2014 (2ª ed.), 783 pp.

### Enfermedades de la piel

- A. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2012 (8ª ed.), 3190 pp.
- B. Falabella FR, Victoria CJ, Barona CMI, Domínguez SL. Dermatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Colombia, 2009 (7ª ed.), 698 pp.
- C. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. McGraw-Hill Education, México, 2015 (6ª ed.), 990 pp.
- D. Magaña GM, Magaña LM. Dermatología. Editorial Médica Panamericana, SA de CV, México, 2011 (2ª ed.), 419 pp.
- E. Saúl A. Lecciones de Dermatología. McGraw-Hill Education, México, 2015 (16ª ed.), 441 pp.

### Enfermedades de los ojos

- A. Ehlers JP, Shah CP. Manual de Oftalmología del Wills Eye Institute. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008 (5ª ed.), 563 pp.
- B. Riordan-Eva P, Cunningham ET, Vaughan y Asbury. Oftalmología general. McGraw-Hill Interamericana Editores, SA de CV, México, 2012 (18ª ed.), 533 pp.
- C. Graue WG. Oftalmología en la práctica de la medicina general. UNAM, Facultad

de Medicina-McGraw-Hill Education, México, 2014 (4ª ed.), 350 pp.

### Enfermedades de los oídos, nariz y garganta

- A. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins T, Thomas R et al. Cummings's Otolaryngology, head and neck surgery. Elsevier, USA, 2015 (6ª ed.), 3624 pp.
- B. Escajadillo JR. Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. El Manual Moderno, SA de CV, México, 2014 (4ª ed.), 991 pp.
- C. Fajardo DG, Chavolla MR. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Intersistemas, México, 2009 (2ª ed.), 651 pp.
- D. Rodríguez PMA, Saynes MFJ, Hernández VGR. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. McGraw-Hill, México, 2009 (1ª ed.), 731 pp.

### Complicaciones del embarazo

- A. Leveno KJ. Williams. Manual of pregnancy complications. McGraw-Hill, USA, 2013 (23ª ed.), 560 pp.
- B. Alfaro RHJ (edit. Invitado). Complicaciones médicas durante el embarazo y el puerperio. Clínicas Mexicanas de Medicina Interna-vol. 4. Editorial Alfil, SA, México, 2013 (1ª ed.), 296 pp.

### Geriatría

- A. Fillit HM, Rockwood K, Young JB. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, Elsevier, USA, 2017 (8ª ed.), 1168 pp.
- B. Halter JB, Guslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et.

al. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. McGraw-Hill Education, USA, 2017 (7<sup>th</sup> ed.), 2096 pp.

- C. Penny ME, Melgar CF (edits.). Geriatria y gerontología para el médico internista. Sello La Hoguera Investigación, Bolivia, 2012 (1<sup>a</sup> ed.), 646 pp.
- D. d'Hyver C, Gutiérrez RLM. Geriatria. El Manual Moderno, SA de CV, México, 2014 (3<sup>a</sup> ed.), 971 pp.

### Epidemiología clínica

- A. Fletcher R, Fletcher SW, Fletcher GS. Epidemiología clínica. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2016 (5<sup>a</sup> ed.), 270 pp.
- B. Ruiz MAJ, Gómez RC. Epidemiología clínica. Investigación aplicada. Editorial Médica Panamericana, SA de CV, México, 2015 (2<sup>a</sup> ed.), 640 pp.
- C. Moreno AL. Epidemiología clínica. McGraw-Hill, México, 2013 (3<sup>a</sup> ed.), 313 pp.

### Temas selectos

- A. Ashar BH, Miller RG, Sisson SD. The Johns Hopkins Internal Medicine board review. Elsevier, USA, 2016 (5<sup>th</sup> ed.), 674 pp.
- B. Ficalora RD (edit.). Mayo Clinic Internal Medicine board review. Mayo Foundation for Medical Education and Research, USA, 2013 (10<sup>th</sup> ed.), 819 pp.
- C. Temas selectos en Medicina Interna. Colegio de Medicina Interna de México, AC-Editorial Alfil, SA, México, 2007-2014.
- D. Torres VA. Temas selectos de Medicina Interna. Colegio de Medicina Interna de

México, AC-Edición y Farmacia (Nieto Editores), México, 2015, (1<sup>a</sup> ed.), 731 pp.

### EPÍLOGO

Se trató de enlistar las ediciones más recientes; sin embargo, sería deseable que los especialistas en el tema retomaran la iniciativa y periódicamente rehicieran el listado, haciendo las modificaciones pertinentes.

### REFERENCIAS

1. Frisse ME, Florance V. A Library for Internists IX: Recommendations from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997 May 15;126(10):836-846.
2. Hill DR, Stickell HN, Crow S, Levy G, Levy JW. Brandon/Hill Selected list of print books and journals for the small medical library. *Bull Med Libr Assoc* 2001 apr;89(2):131-153.
3. Hill DR, Stickell HN, Levy G, Levy JW. Brandon/Hill Selected list of print nursing books and journals. *Nurs Outlook* 2002 May-Jun;50(3):100-113.
4. Brandon/Hill Selected list of print books and journals in allied health. *J Med Libr Assoc* 2003 Jan;91(1):18-33.
5. Doody's core titles\* (disponible en: <http://www.doody.com/dct/>) (consultado el 14-08-2017).
6. Woo H. A general internist's library. *Proceedings of UCLA healthcare*. Fall 2004;8(1):1-2.
7. Yanicke J. A suggested book list for hospital libraries. *J Hosp Librariansh* 2013;13:231-245.
8. Mateos J. Libros básicos del MIR (disponible en: <http://medicablogs.diariomedico.com/josemateos/2012/05/04/libros-basicos-del-mir-1%C2%BA-ano-revision-2012/>) (consultado el 15-08-2017).
9. Consejo Mexicano de Cirugía General, AC. Bibliografía sugerida. Exámenes de entrenamiento y certificación (disponible en: <https://www.cmcgac.org.mx/pdf/bibliografia-cert-2017.pdf>) (consultado el 14-08-2017).
10. Consejo Mexicano de Psiquiatría, A.C. Guía de estudios para la presentación del examen teórico. Bibliografía básica (disponible en: [http://consejomexicanopsiquiatria.org.mx/wp-content/uploads/2017/01/guia\\_estudio\\_2017.pdf](http://consejomexicanopsiquiatria.org.mx/wp-content/uploads/2017/01/guia_estudio_2017.pdf)) (consultado el 16-08-2017).
11. Consejo Mexicano de Medicina Interna, A.C. Temario para examen (disponible en: [http://www.cmmi.org.mx/certificacion\\_temarioexamen.html](http://www.cmmi.org.mx/certificacion_temarioexamen.html)) (consultado el 14-08-2017).



En Infecciones  
respiratorias

**EVOCS** III<sup>®</sup>

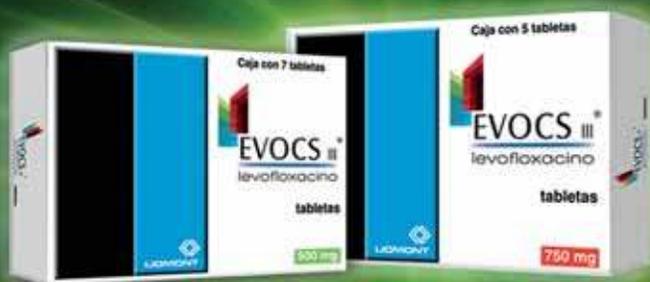
levofloxacin

Una toma al día.<sup>1</sup>

Alto índice de cumplimiento  
de tratamiento.<sup>1</sup>



*Streptococcus  
Pneumoniae*



Impida su evolución desde el **DNA**

LIDMONT



AÑOS

REFERENCIAS: 1. M. Fda, Thomas D., Seguel Jahn, Durbas Lala, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sep 1997, vol. 41, No. 9, pp.1965-1972. No. de Ingreso SSA: 15330020018361



## **Opera medicinalia. El primer libro de medicina del continente americano escrito por el Dr. Francisco Bravo e impreso en 1570 en la capital novohispana**

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, Carrillo-Córdova DM<sup>2</sup>, Carrillo-Córdova CA<sup>2</sup>, Carrillo-Córdova LD<sup>3</sup>, Carrillo-Córdova JR<sup>4</sup>

### Resumen

*Opera medicinalia* fue el primer libro de medicina en América. Fue escrito por el Dr. Francisco Bravo e impreso por Pedro Ocharte en la capital novohispana en 1570. La obra está constituida por cuatro libros que cubren temas de interés de esa época, como el tabardillo (tifo), el tratamiento de la pleuresía, los días decretorios y el último dedicado exclusivamente a la zarzaparrilla, en éste se diferencia la variante americana prevalente en México (*Smilax medica*) de la Europea (*Smilax aspera*). Incluye interesantes ilustraciones de las que destacan capitulares eróticas, imágenes de las dos especies de zarzaparrilla y un diagrama rudimentario de la vena ácigos. *Opera medicinalia* fue uno de los más importantes libros de medicina de la Nueva España en el siglo XVI, que fue escrito y dirigido para médicos latinistas. De los tres originales que han sobrevivido a nuestros días, uno se encuentra en la biblioteca José María Lafragua de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. El objetivo de este trabajo es dar a conocer a todos los interesados esta joya bibliográfica, describir sus características y honrar la memoria del Dr. Francisco Bravo.

**PALABRAS CLAVE:** *Opera medicinalia*; Francisco Bravo; tabardillo; zarzaparrilla.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):113-126.

## **Opera medicinalia. The first book of medicine at American continent written by Dr. Francisco Bravo and printed in 1570 at Novohispana capital.**

Carrillo-Esper R<sup>1</sup>, Carrillo-Córdova DM<sup>2</sup>, Carrillo-Córdova CA<sup>2</sup>, Carrillo-Córdova LD<sup>3</sup>, Carrillo-Córdova JR<sup>4</sup>

### Abstract

*Opera medicinalia* was the first medical text printed in America, specifically in the capital of New Spain. It was written by Dr. Francisco

<sup>1</sup> Academia Nacional de Medicina de México. Academia Mexicana de Cirugía. Asesor de Investigación, Hospital General Naval de Alta Especialidad. División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Pasante de Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>3</sup> Servicio de Urología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

**Recibido:** 12 de octubre 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper  
revistacma@comexane.org

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD y col. *Opera medicinalia*. El primer libro de medicina del continente americano escrito por el Dr. Francisco Bravo e impreso en 1570 en la capital novohispana. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):113-126.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1924>

Bravo and printed by Pedro Ocharte in 1570. The book is composed of four treatises, covering medical topics such as tabardillo (tifo), pleuresy treatment, decretory days and medical herbs focused in sasparilla root (*Smilax medica*), which was prevalent in Mexico differentiating it from its European variant (*Smilax aspera*). It includes erotic capitular letters, sasparilla illustrations and a rudimentary diagram of the human acygoz vein. It was one of the most important medicine books in Mexico in the 16<sup>th</sup> century, written and directed for Latinist physicians. Of the three existing originals, one is currently in the library Jose Maria Lafragua of the Meritorious Autonomous University of Puebla. The aim of this paper is to describe *Opera medicinalia* and to recognize to its author, Francisco Bravo.

**KEYWORDS:** *Opera medicinalia*; Francisco Bravo; tabardillo; sasparilla.

*“Cualquier escrito de un hombre, trate de lo que trate, está siempre lleno de autobiografía”*

DON GREGORIO MARAÑÓN

## INTRODUCCIÓN

La palabra escrita es uno de los grandes avances de la humanidad. Hizo posible pasar de la tradición oral, con sus grandes limitaciones, a la transmutación alquímica de los sonidos en caracteres bien definidos con los que se podían expresar ideas, de lo etéreo del sonido al oro de las palabras. Muchos siglos de evolución de conocimiento, de logros y fracasos, de días interminables en los conventos de la edad media dedicados al arte de la escritura, la aportación de la civilización china en la invención del papel arroz, las primeras impresiones con tipos de porcelana, la prensa de uvas, el papel de lino o algodón y la xilografía en maderas duras fueron conjuntados y fundidos por el genio de

Juan Gutenberg en los tipos móviles de metal, la prensa de presión y el arte de la impresión. Fue la evolución natural y a la vez el inicio de toda una revolución cultural y científica. El primer libro que nació de su prensa en 1449 fue “El Misal de Maguncia”, preámbulo de su “*Opus Magnum*”, la “Biblia de Gutenberg” o “Biblia de las 42 líneas”, impresa en 1455 y de la que hizo un tiraje de 180 ejemplares, unos en papel y otros en pergamino. Gutenberg no se dio cuenta en toda su magnitud de los alcances e impacto de su invención, el poder de la palabra escrita al alcance de todos y su papel fundamental en la trasmisión y desarrollo de la ciencia, las artes y de la humanidad. Sin libros no seríamos los mismos.

En 1540 llegó la primera imprenta a la capital de la Nueva España y, por tanto, al continente americano. Juan Pablos, de origen italiano, fue el primer impresor. Treinta años después, en 1570, Pedro Ocharte imprimió el que sería el primer libro de medicina del Nuevo Mundo, *Opera medicinalia*, escrito por el Dr. Francisco Bravo.



## Antecedentes

Hernán Cortés partió de Cuba decidido a conquistar el imperio azteca. Diego de Velázquez, gobernador de Cuba, no pudo hacer nada para impedirlo, la expedición punitiva que envió en su contra capitaneada por Pánfilo de Narváez también fracasó. Nada ni nadie podía detener su ambición. Por lo precipitado de su salida el cuerpo médico incluido en sus fuerzas expedicionarias era escaso y estaba constituido por el cirujano-barbero Diego de Pedraza, el boticario Juan Catalán, el bachiller Escobar y el doctor en Medicina Cristóbal de Ojeda. Los médicos que acompañaron a Cortés podían hacer muy poco, las heridas eran curadas mediante la aplicación de aceite caliente y sal y la compresión con mantas. Bernal Díaz del Castillo describió de la siguiente manera la técnica de curación de las heridas: *"...se apretaron las heridas a los soldados con paños, que otra cosa no había, y se curaron los caballos con quemarles las heridas con unto (sebo derretido) de un indio de los muertos, que abrimos para sacárselo [...] con el unto de los indios se curaron nuestros soldados, que fueron quince, y aún cuatro caballos que estaban heridos"...*<sup>1</sup>

Pánfilo de Narváez y un buen número de sus soldados y capitanes fueron heridos, Bernal Díaz del Castillo narra: *"...estaba muy mal herido y quebrado del ojo y demandó licencia a Gonzalo de Sandoval para que un cirujano que traía en su armada, quien se decía maestre Juan, le curase el ojo a él y a otros capitanes que estaban heridos"*. Era parte de esta misma expedición el portador de la viruela, epidemia que diezmo a los pobladores de Mesoamérica, así lo cuenta Díaz del Castillo: *"Por otra parte, había un negro lleno de viruelas, que fue causa que se pegase e hinchase toda la tierra de ellas"*.

El Dr. Alfredo de Michelli-Serra, gran cardiólogo y experto en historia de la medicina, refiere que

en la expedición de Cortés llegaron las primeras mujeres que se desempeñaron como combatientes y proto-enfermeras, destacando Isabel Rodríguez, María de Estrada, Beatriz González, Beatriz Palacios y Juana de Mansilla, de la que hay referencias de su labor en la *"Crónica de la Nueva España"*.<sup>2</sup>

Cortés se dio cuenta desde un inicio que la medicina indígena era mucho mejor, no sólo en lo referente a la curación de las heridas, sino también en el dominio de la herbolaria para la cura de enfermedades. El mismo Cortés fue atendido de sus múltiples heridas de combate, incluyendo una muy grave en la cabeza, y de las fiebres de las que padecía por curanderos indígenas, por este motivo les tomó mucha confianza, desdeñando, aunque no del todo, a los médicos peninsulares, lo que puede comprobarse por la solicitud que hace a Carlos V una vez terminada la conquista de Tenochtitlan: *"Enviarán prelados, sacerdotes, labradores y que no se permitiese pasar allá letrados, médicos, ni tornadizos."*<sup>3</sup>

Tenochtitlan, la capital del imperio azteca, defendida por Cuauhtémoc, cayó debido a un intenso y furioso asedio impuesto por los españoles capitaneados por Hernán Cortés y sus aliados indígenas (cempoaltecas, tlaxcaltecas, otomís), el 13 de agosto de 1521. A su caída el gobierno de la nueva tierra conquistada recayó en un inicio en el Consejo de Indias y posteriormente en las Audiencias. La primera fue presidida por Nuño de Guzmán e integrada por un grupo de conquistadores gobernó de 1528 a 1530, se caracterizó por los abusos cometidos, por lo que se denunció ante el Consejo de Indias y el Rey, por lo que fue sustituida por la segunda Audiencia (1531-1535), integrada por Sebastián Ramírez de Fuenleal y los frailes Vasco de Quiroga y Toribio de Benavente, conocido entre los indios como *"Motolinia"*, esta segunda audiencia antecedió al periodo conocido como Virreinato.

Durante el siglo XVI se sentaron las bases de la medicina novohispana, resultado de la fusión de la europea y la mesoamericana. Había muy pocos médicos europeos, pocos querían venir al nuevo mundo y de los pocos que se aventuraban era notorio que sus métodos de curación eran inferiores a los de los curanderos indígenas, por lo que estaban deseosos de obtener nuevos conocimientos, en especial en herbolaria. A pesar de la confianza ganada por Cortés a la medicina mesoamericana, un buen número de médicos formados en España lo acompañaron en las expediciones que siguieron a la conquista de Tenochtitlan. Otros más llegaron al Virreinato de la Nueva España desempeñando diversos quehaceres médicos como la asistencia, la administración y la docencia. Cristóbal de Ojeda, médico sevillano, atendió a Cuauhtémoc de las múltiples lesiones derivadas de su tormento, en especial las quemaduras de pies y manos. Francisco Soto, cirujano barbero, fue nombrado cirujano oficial de la capital novohispana. Diego de Pedraza, cirujano latino, acompañó a Cortés a la campaña de las Hibueras. El castellano, maese de Rodas, venido de la península, atendió a Cortés por una fractura del brazo derecho. Como hecho interesante es conveniente mencionar que el licenciado Luis Ponce de León, quien iba a realizar el juicio de residencia a Cortés, enfermó de *“fuertes calenturas y somnolencia”*, fue atendido por los doctores Pedro López y Cristóbal de Ojeda, pero acabó muriendo de este mal, que pudo haber correspondido a tifoidea o tifo. En enero de 1527 el Dr. Pedro López fue nombrado protomédico de la Nueva España y en 1531 Diego de Pedraza fue designado fiscal de los *“médicos, cirujanos, embalsamadores y de todas las demás personas que curan y untan de enfermedades”*. El doctor Juan de la Fuente fue el titular de la primera cátedra de medicina en la Real Universidad de México.<sup>2</sup>

Durante el siglo XVI sucedieron un buen número de eventos significativos en la medicina novo-

hispana de los que comentaremos unos cuantos. Martín de la Cruz, médico indígena formado en el Colegio de la Santa Cruz de Tlatelolco, escribió el libro de herbolaria titulado *“Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis”*, que fue traducido del náhuatl al latín por Juan Badiano. Este libro llegó a España y estuvo en manos de Nicolás Monardes, médico dedicado, entre otras cosas, a la importación de plantas medicinales, quien se interesó especialmente por la zarzaparrilla y el palo de guayaco, considerados en ese tiempo remedio contra la sífilis, tratamiento rechazado por el doctor Pedro Arias de Benavides que trabajaba en el Hospital del Amor de Dios, que prefería usar mercuriales y que además fue autor del libro *“Secretos de Chirugía”*. Una gran expedición científica fue ordenada por Felipe II a la Nueva España, encabezada por el Dr. Francisco Hernández y se llevó a cabo de 1571 a 1577. Durante ésta se compilaron un gran número de observaciones médicas, incluyendo los resultados de las primeras autopsias realizadas en víctimas de la epidemia de cocoliztle que ocurrió en 1576, estudios *postmortem* que realizó el Dr. Hernández junto con los doctores Juan de la Fuente y Alonso López de Hinojosos. Es bien conocido su recorrido por todo el territorio de la Nueva España en el que se dedicó a compilar y ordenar los remedios vegetales, minerales y animales utilizados por los curanderos indígenas. A pesar de los estragos que causaron en la población autóctona las enfermedades epidémicas, ésta seguía prevaleciendo sobre la española, por este motivo y en la primera mitad del siglo XVI por iniciativa de las autoridades virreinales se fundó el Hospital Real de Naturales, de total importancia no sólo por la atención a este segmento de la población, sino también porque en él se consolidó la fusión de la medicina indígena con la europea. Sin duda, uno de los hechos de más importancia fue la fundación de la Real Universidad de México en 1551, la que el 17 de octubre 1595 obtuvo el título de Pontificia, otorgado por el Papa Clemente VIII.<sup>2</sup>



Los médicos escaseaban en los vastos territorios de la Nueva España y los libros de medicina aún más, lo que dio pie a que proliferaran los charlatanes, uno de ellos de nombre Pedro de la Torre, que fue aprehendido en Veracruz y acusado de ejercer la medicina con un título falso de la Universidad de Padua, el cual tenía un buen número de correcciones y enmendaduras en donde estaba escrito su nombre. Por el cargo fue sentenciado a *“destierro perpetuo de la Nueva España so pena de muerte”*. Debido a la escasez de médicos este personaje fue perdonado, el mismo Juan de Zumárraga intercedió por él, bajo el argumento de que *“era público y notorio cómo el doctor de la Torre procuraba por la salud de españoles, negros e indios”*. Para 1568 Pedro de la Torre era protomédico, ironías de la vida.<sup>4</sup>

#### La primera imprenta y los primeros impresores de la Nueva España

Antonio de Mendoza y Pacheco fue el primer Virrey de la Nueva España, que gobernó de 1535 a 1550. Durante su administración se sentaron las bases administrativas y territoriales. Dos de sus grandes aportaciones fueron haber iniciado las gestiones para la creación de la Real Universidad de México, la que se fundó en 1551, y haber tramitado junto con el obispo Fray Juan de Zumárraga el permiso del rey Carlos V para traer a la Ciudad de México la primera imprenta, lo que se consiguió en 1539. En esa época los libros eran muy escasos, motivo por el cual el objetivo principal de estos dos personajes al traer la imprenta fue poder imprimir libros religiosos que permitieran y facilitaran la evangelización de los naturales. Otros libros, como los de medicina y ciencia, pasaban a segundo término, debido a que de acuerdo con la profunda religiosidad imperante en el siglo XVI la salud del alma prevalecía sobre la del cuerpo, pero en pocos años los libros de medicina ocuparían un lugar importante en el quehacer de los impresores novohispanos, por una parte, por la escasez de

libros provenientes del continente europeo y ante la necesidad de instrumentos de enseñanza y difusión del conocimiento por el creciente número de enfermos y de médicos, pero en especial ante la necesidad de textos como lo exigía la cátedra de Medicina (Cátedra Prima) de la Real y Pontificia Universidad de México, la enseñanza de la medicina daba de esta manera sus primeros pasos en el continente americano. En sus inicios la Real Universidad de México fundada en 1551, antes de otorgársele el título de Pontificia, no podía formar médicos, pero sí revalidar estudios de médicos provenientes de España y otorgar grados académicos, esto es el antecedente de la formación de un colegio de médicos, semilla de la medicina académica novohispana. En este sentido un personaje de nombre Pedro López fue el primer médico doctorado por la Real Universidad de México.<sup>4</sup>

A instancias del virrey Antonio de Mendoza, un personaje de nombre Esteban Martín fue el primer impresor en arribar a la Nueva España, no se sabe a ciencia cierta, pero tal vez viajó como representante de Juan de Cromberger, impresor alemán vecindado en Sevilla. La principal obra de este impresor fue un libro para novicios dominicos titulado *“Escala Espiritual para subir al Cielo”*, de Juan Clímaco, del que no se sabe si salió de su prensa en 1535 o 1539 y del que no se conserva copia alguna.<sup>5</sup>

A pesar del antecedente descrito, se considera al lombardo Juan Pablos (Giovani Paoli, su nombre original), componedor de letras de molde, que trabajaba bajo las órdenes de Juan de Cromberger, como el primer impresor llegado a la Nueva España. El primer libro que dio a luz su imprenta en 1539 fue escrito por Fray Juan de Zumárraga, *“La Breve y más compendiosa doctrina Christiana en lengua mexicana y castellana”*, que es reconocido como el primer libro en haber sido escrito e impreso en el continente americano. Antonio de Espinosa fue un fundidor de letras

que trabajó en el taller y años después recibió el permiso como impresor. Juan Pablos imprimía en góticos, pero el tipógrafo Espinoza lo hizo en itálicos y románicos. El último libro que imprimió Pablos fue el *“Manual Sacramentorum”*, publicado poco tiempo antes de su muerte en 1560. Durante sus años de trabajo entrenó en el arte de la impresión a Antonio de Espinosa y a su yerno Pedro Ocharte originario de Normandía e hijo de mercaderes. Ocharte llegó a la Nueva España en 1548 y se casó con la hija de Pablos, María de Figueroa, en un futuro sería el impresor del libro del Dr. Francisco Bravo. Los libros salidos de las imprentas de estos personajes, de los que se cuentan 92, tenían un contenido teológico, humanista, lingüístico y legal, pero sólo unos cuantos estaban dedicados a la ciencia médica. De esta manera se iniciaba en el siglo XVI una nueva era, la aculturación de los nativos a una nueva cultura y religión, el mestizaje del que somos resultado, los códices serían sustituidos por el libro europeo.<sup>6</sup>

### El Dr. Francisco Bravo

Francisco Bravo fue un hombre resultado de las luces del Renacimiento. No se sabe con certeza la fecha de su nacimiento, pero se puede situar en los primeros años del decenio de 1530. Su lugar de nacimiento ha sido motivo de debate, algunos historiadores lo sitúan en Osuna, pero esto fue desmentido y en la actualidad se sabe que vio por primera vez la luz en Sevilla. El mismo doctor Bravo lo asienta en la foja 165 de una epístola dedicada al doctor Luis de Villanueva, en donde se puede leer: *“Hispalis meum natale oppidum”*, frase que traducida al castellano significa “Sevilla lugar de mi nacimiento”.

Sus primeros años transcurren en Sevilla, de ahí viaja a Alcalá de Henares en donde inició sus estudios de medicina, continuándolos en el año de 1549 en la Universidad de Osuna, considerada en esos tiempos una de las universidades

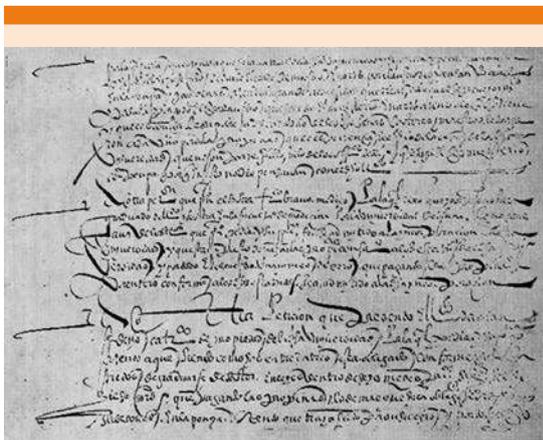
menores, pero de éstas la mejor dotada. Desde su fundación en 1548 por don Juan Téllez-Girón, el Santo, IV conde de Ureña, en sus aulas se impartían 14 cátedras, incluida la de medicina. Ahí fue alumno, entre otros, de Gerónimo Gudiel, distinguido profesor y humanista proveniente de Alcalá de Henares y conoció al Dr. Cervantes de Salazar, catedrático de retórica, con el que trabó amistad, que continuaría durante las andanzas de ambos en el nuevo mundo. Nuestro personaje se graduó en 1553 y con título en mano partió a Sevilla en donde inició su práctica, ciudad en donde enfrentó a una epidemia de tabardillo (tifo). En Sevilla se enemistó con el Dr. Nicolás Monardes, que se encontraba en el pináculo de la fama, por razones relacionadas con la sangría, hecho que repercutiría años después en su obra. Sus años en Sevilla pasan sin más, hasta que a fines del decenio de 1560, el joven médico de espíritu aventurero decidió viajar a la capital de la Nueva España a probar fortuna, a la que llegó entre 1568 y 1569. Se tiene documentación de que el Dr. Bravo tenía destacados familiares en la capital de la Nueva España, de los que podemos mencionar al canónigo Alonso Bravo de Lagunas, al fraile franciscano y lingüista Juan Bautista Bravo de Lagunas y al descubridor de las minas de plata de Pachuca, Constantino Bravo de Lagunas.<sup>7</sup>

Una vez llegado a la capital novohispana, el Dr. Francisco Bravo solicitó el 13 de enero de 1570 su incorporación a la Universidad de México, como consta en los *“Libros de Claustro”* de esta Universidad. Fue aceptado con la condición de que pagara los derechos correspondientes, el 12 de septiembre de 1570. Alberto María Carreño narra en sus *“Efemérides de la Real y Pontificia Universidad de México”* la incorporación del Dr. Bravo: *“Otra petición que presenta el doctor Francisco Bravo, médico. Por la cual dijo que por ser, como es, graduado de licenciado y doctor en la Facultad de Medicina por la Universidad de Osuna. Como consta en los documentos que*

*presenta, pedía y suplicaba fuera admitido a la incorporación en esta Universidad. Y que está dispuesto a pagar las propinas conforme a los estatutos de la dicha Universidad. Y por dado el Claustro Universitario decretó que pagando las propinas por entero conforme los dichos estatutos sea admitido a la dicha incorporación...".*

### Figura 1

Francisco Bravo, ya avecindado en la capital de la Nueva España ganó fama pero no gran fortuna. Continuó su amistad y trato con el Dr. Cervantes de Salazar, cuya amistad venía desde su estancia en España y es reconocido por sus pares. El Dr. Francisco Hernández en ese entonces protomédico, en carta que envía a Felipe II, recomienda se recompense a cuatro médicos de la ciudad por su trabajo, de éstos destaca el Dr. Bravo, los otros mencionados en tal solicitud son Juan de la Fuente, Pedro López y Agustín Farfán, hecho de llamar la atención, pues por esos tiempos había aproximadamente 200 médicos censados. El doctor Bravo es un médico intelectual, así lo definen sus biógrafos, lo que se refleja en su obra, así como en la presencia e influencia que tiene entre sus pares, en especial en la segunda



**Figura 1.** Foja del libro de claustro de la Universidad de México en donde se da fe de la incorporación del Dr. Francisco Bravo.

mitad del siglo XVI, afirmación que se desprende de lo escrito por el experto en historia de la medicina, Dr. Germán Somolinos D'Ardois: "...Bravo polemiza, interviene en cuestiones de carácter internacional, emite teorías, describe cuadros clínicos, actúa, en fin, como podían hacerlo otros de los médicos situados en centros universitarios o en puestos preeminentes en la corte. Se interesa por el progreso de la medicina y lucha por su avance".<sup>7</sup>

Para 1578 revisó y aprobó el libro de Alonso López de Hinojosos, titulado "*Tractado breve de Anothomia y Chirugia*", publicado en 1579. Para 1587 es nombrado protomédico junto con el Dr. Gerónimo de Herrera, puesto en el que permaneció hasta 1594. Para esa fecha el Dr. Francisco Bravo contaba probablemente con 65 años de edad. A partir de este año no se sabe más de él, lo que pudiese estar en relación con que enfermara o muriera. Desgraciadamente no se conoce cómo era físicamente el Dr. Bravo o si tuvo familia, ni la fecha exacta de su muerte o el lugar en donde fue sepultado, desventurado fin de tan talentoso médico.<sup>7</sup>

### *Opera medicinalia*

*Opera medicinalia* salió del taller y de la prensa de Pedro Ocharte en 1570. Es muy probable que Francisco Bravo lo concibiera e iniciara con su redacción en Sevilla para concluirlo en la capital novohispana. De acuerdo con Somolinos D'Ardois, los capítulos relacionados con la sangría y los días decretorios se escribieron íntegramente en España, el que trata sobre tabardillo lo inició en España para terminarlo en México y el referente a la zarzaparrilla se redactó en su totalidad en la capital novohispana.

La corriente médica dominante en el mundo occidental que vivió el Dr. Bravo, durante la redacción de la *Opera medicinalia* se caracterizaba por un acendrado dominio de la

tesis hipocrática-galénica y un paracelcismo arraigado en Europa, sin dejar de mencionar la aportación de la medicina árabe y de sus más insignes exponentes, Avicena, Razas, Mezuc y Paulo de Egina, entre otros, cuyos textos eran indispensables en las Escuelas de Medicina. Este tradicionalismo y enseñanza escolástica se empezó a enfrentar a una nueva corriente de los médicos renacentistas, digamos positivista y progresista, emanada de los textos de Vesalio, Servet, Colombo, Valverde, Pare y Harvey, por mencionar a algunos, a lo que se sumaron las aportaciones médicas y herbolarias del Nuevo Mundo. En pocas palabras vivió una época de punto de quiebre, cuando se sentaban las bases de una nueva etapa de la Medicina.

*Opera medicinalia* fue publicada bajo el ostentoso título escrito en caracteres romanos de la siguiente manera: “*Opera medicinalia, in quibus plurima extant scitu medico necessaria in 4 libros, digefta quae pagina versa continentur. Authore Francisco Brauo Orsunen si doctore, ae mexicano medico*”. En pie de imprenta y en letras itálicas dice: “*Mexici, apud Petrum Ocharte, cum privilegio, 1570*”. La traducción al castellano: “*Obras de Medicina en las que se conservan muchísimas cosas necesarias que el médico debe saber. En cuatro libros compendiados, que se contienen a la vuelta de la página. Autor Francisco Bravo, doctor de Osuna y médico mexicano*”. El pie de imprenta se traduce: “*México, en la imprenta de Pedro Ocharte, con privilegio, 1570*”.<sup>8</sup>

El maestro y estudioso de la Historia de la Medicina, Dr. Francisco Fernández del Castillo, describe textualmente a *Opera medicinalia* de la siguiente manera: “Es un pequeño libro en octavas de 15 x 10.5 cm y consta de 316 hojas y 632 páginas. El texto está impreso en su mayor parte con letras góticas en papel de cáñamo. La portada tiene un grabado en madera de tipo renacentista. Representa un pórtico con columnas de orden compuesto que sostienen un arquitebe con la inscripción

IOANIX (Juan) y un niño, San Juan Bautista. El resto del frontón lo ocupan dos bandas con inscripciones latinas: *Ego sum via, veritas et vita. Qui non intrat per estium sed cendit aliunde, ille furest*. Lo que significa: ‘Yo soy el camino, la verdad y la vida. Quien no entra por la puerta, sino sube por otro lado es un ladrón’. En el claro de la portada, en caracteres romanos, el título: ‘*Opera medicinalia, in quibus plurima extant scitu medico necessaria in 4 libros, digefta quae pagina versa continentur. Authore Francisco Brauo Orsunen si doctore, ae mexicano medico*’. En pie de imprenta y en letras itálicas dice: ‘*Mexici, apud Petrum Ocharte, cum privilegio, 1570*’. La traducción al castellano:... *Obras de Medicina* en las que se conservan muchísimas cosas necesarias que el médico debe saber. En cuatro libros compendiados, que se contienen a la vuelta de la página. Autor Francisco Bravo, doctor de Osuna y médico mexicano”. El pie de imprenta se traduce...

“México, en la imprenta de Pedro Ocharte, con privilegio, 1570” (**Figura 2**).<sup>8</sup>

En el arco superior se encuentra la figura de un niño, que de acuerdo con Somolinos D’Ardois se trata del Niño Jesús, está inscrito:.. “*Qui non intrat por ostium, sed escendit aliumde, ille fur est*”, cuya traducción es:... “*Quien no entra por la puerta sino sube por otra parte ladrón es*”, texto que advierte a los amigos de lo ajeno a no robar este libro.

Podemos complementar esta descripción con datos recabados por el Dr. Somolinos D’Ardois en relación con que contiene 80 letras capitulares y las de los folios 1,6, 8v y 9v son grabados que ocupan hasta media página y que tres para ser exactos, dos relacionadas con la letra F y una con la Q, tienen un franco contenido erótico, representaciones poco comunes en el arte novohispano y caracterizados por desnudos profanos, que para la época y el recato de una España pudorosa era algo excepcional (**Figura 3**).<sup>7-9</sup>



**Figura 2.** Portada de *Opera medicinalia* del ejemplar propiedad de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.



**Figura 3.** Letra capitular erótica en donde la letra Q semeja una mirilla a través de la que se observa una pareja desnuda.

En relación con la carátula, el Dr. Fernández del Castillo agrega:... “En la parte inferior del grabado hay un emblema que semeja un 4 árabe usado por los grabadores franceses de la época, y la fecha 1549”. Parecería contradictorio que aparecieran dos distintas fechas en la portada del libro, pero esto se debe a que el grabado usado en la portada venía de Europa, probablemente de Francia, y era común que éste se usara como formato común para varios libros, por la escasez de grabadores, cambiando exclusivamente en el claro el título del libro. Éste es el motivo por el que Pedro Ocharte anota la fecha exacta de impresión en el pie de imprenta.<sup>8</sup>

*Opera medicinalia* es un libro de edición limitada del que sólo quedan, a saber de los expertos, tres ejemplares a la fecha. Se escribió para médicos cultos y era difícil de entender, por lo que el mismo autor recomendaba leerla hasta dos veces. Clasificado como libro de bibliografía médica de polémica o información casuística.

Tiene peculiaridades editoriales respecto a la norma de la época. Tiene un salto brusco de la portada al texto, en los preámbulos sólo tiene una dedicatoria al virrey Martín Enríquez de Almanza, una recomendación al Virrey escrita por el Dr. Cervantes de Salazar (amigo cercano al Dr. Bravo), en la que se deja entrever que el

Virrey pudo haber patrocinado la obra, y un poema epigramático de Melchor Téllez, pero falta todo lo que era oficial, como las aprobaciones y licencias, pareceres y la orden de impresión. Como era costumbre se encuentran en el contenido de la obra dos epigramas escritos por Enrique Tavares en los libros 2º y 4º y una gran carta escrita por el Dr. Bravo en el libro 3º dirigida a Luis de Villanueva oidor de la Audiencia de México. La explicación a esta rápida licencia de impresión pudo deberse a varias razones, en primer lugar a la posición social del autor y su familia, su cercanía con el Virrey (del que pudo haber sido su médico), quien la aprobó dando el permiso correspondiente de impresión sin más trámites burocráticos y a que aún no existía la rígida censura inquisitorial implantada por el arzobispo Moya de Contreras. En los preámbulos al texto se hacen alabanzas tanto al virrey Enríquez, así como al autor. Emilio Valton, estudioso de la obra de Bravo, escribió al respecto: *“Melchor Téllez presenta a Bravo como a un nuevo Apolo que alcanzó la inmortalidad, no a causa de célebres hazañas, sino por sus descubrimientos en la medicina: pues si se ha hecho acreedor al néctar y a la ambrosía de los dioses, no fue por haber de niño quebrantado la fiera cabeza de la serpiente, ni por haber vencido en reñida batalla a la raza guerrera de los gigantes, cuyos desmedidos miembros manejaban el rayo, ni por haber cantado en su lira las glorias de Cylene y observándose en las inspiradores fuentes de Ágape ni por haber conferido leyes y privilegios a los Arcades y haber sido el fundador de la ciudad iliaca de Troya, sino porque enseñó el arte de aliviar una terrible enfermedad, el tabardillo, cuando la fiebre arde en las gargantas sedientas; por tanto, todas las demás hazañas han de ceder al paso del arte del nuevo Apolo y deben darse por vencidas a la utilidad de éstas...”*, tremenda adulatoria al Dr. Bravo.<sup>9-11</sup>

*Opera medicinalia* contiene importantes errores de edición, destaca la inclusión de tipos roma-

nos (en especial en los escritos del preámbulo), la mala foliación, las erratas y equivocaciones en las cornisas. Por este motivo el mismo autor escribió a manera de disculpa y justificación en uno de los pocos libros sobrevivientes y después del colofón lo siguiente: *“Amicissime lector advertas obsecro aliquot ese errati in hoc opere, multasque literas male signatas incuria typographi, quae tuo tui iudicio corriges cum mihi non sit data occasio ea tipos mandadi”*. (Tomado del ejemplar que poseía en Madrid Don José Sancho Rayón).

En relación con su contenido, *Opera medicinalia* está dividida en cuatro libros:

**1. Primer libro.** *“Doctrina universal de la cruel enfermedad llamada por el vulgo tabardete, que aflige al pueblo entero y de este país de México, en el cual se expresan su naturaleza, causas, características y síntomas, y para éstos se propone el debido remedio”*. Trata del tifo, conocido en este tiempo como tabardillo, tabardete, fiebre pintada, fiebre punticular o tabardillo pintado, nombrado entre los naturales como cocolixtli. Para escribir este libro Bravo tomó algunos datos sobre el tabardillo de otros autores, en especial de Girolamo Fracastoro (de su libro de *“Contagione et Contagiosis Morbis”*), Francisco Valles (protomédico de Felipe II) y Francisco Valleirola (profesor en Turín). En este libro que tiene características de recopilación monográfica describe el tifo, lo conocido al momento de la enfermedad y hace recomendaciones terapéuticas. Representa un texto fundamental para la época y antecede a los escritos de otros médicos españoles, como Luis de Toro y Alfonso López de Corella, que se dedicaron a escribir de esta temible enfermedad de la época, causante de graves epidemias y asociada con elevada mortalidad. Es importante que los médicos españoles de la segunda mitad del siglo XVI dieron grandes aportaciones al estudio y conocimiento del tabardillo, pero por desgracia el libro del Dr. Bravo pasó inadvertido

en Europa, en parte por haber sido una edición limitada, pero en especial por la lejanía, al haber sido escrito en el Nuevo Mundo.

**2. Segundo libro.** Este segundo libro contiene un diálogo de la flebotomía en la pleuritis y en todas las demás inflamaciones del cuerpo, en el que se expresan las opiniones de médicos españoles que se han olvidado y se expone la verdadera doctrina de Galeno y otros griegos y se expresan muchas cosas para la curación de la pleuresía. Escrito en forma de diálogo diserta sobre el tratamiento de la pleuritis a base de sangrías. Siguiendo la corriente erasmiana, el diálogo se establece entre un tal Francisco, tal vez el mismo Bravo, y Luis, su interlocutor. El tema que trata este libro era de gran trascendencia y controversia bizantina en el siglo XVI, motivo por el cual se trata a profundidad en una extensión de 74 hojas. El origen de tal controversia, como la describe el experto en historia de la medicina Laín Entralgo, era la siguiente: *“Habían enseñado los griegos que el efecto principal de la sangría consiste en una derivación directa. En las peripneumonías unilaterales aconsejaron, por tanto, sangrar la vena más próxima al lugar afecto. Los árabes en, en cambio, temiendo el ulterior efecto revulsivo de la sangría cuando ésta había sido practicada cerca de la zona de inflamación, prefirieron sangrar en el brazo contrario o en el pie: así la presunta revulsión local consecutiva a la sección venosa tendría efecto favorable, derivativo, sobre la sedes morbi. De esta manera a la “derivación directa” de los griegos oponían los árabes una derivación revulsiva”*. En este texto el Dr. Bravo dirige un ataque directo a Nicolás Monardes, que tiene como antecedente un rencor añejo derivado de sus discrepancias originadas en Sevilla, debido a que Monardes apoyaba el punto de vista árabe a diferencia del autor, que se inclinaba más por el griego. En el texto aparece por primera vez en la literatura médica americana el nombre de Vesalio y, por ende, la argumentación vesalia-

na, incluye un importante reconocimiento a su obra y un diagrama de seguro diseñado por el Dr. Bravo de la vena ácigos. Francisco Bravo se refiere al gran Vesalio, reconociendo su valor y contribuciones a la anatomía, de la siguiente manera: *“Vesalio viro in anatomicis indagantis sectionibus omnium consensu peritissimo ac exercitatissimo”* (Figura 4).

**3. Tercer libro.** Expone la doctrina universal de los días decretorios. Los días decretorios son

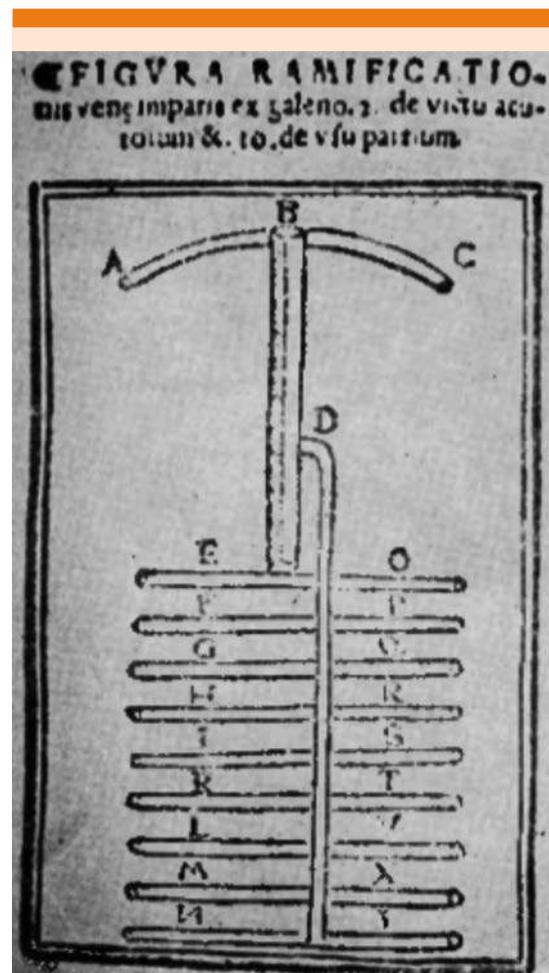


Figura 4. Diagrama de la vena ácigos incluida en el Libro 2 de *Opera medicinalia*.

aquéllos en los que se define determinada enfermedad y qué tan grave es.

Libro descrito por los expertos como tedioso, escolástico y extenso. Inicia con una epístola dedicada al Dr. Luis de Villanueva, en ese tiempo presidente de la Audiencia de México. Caracterizado por tener pocas contribuciones personales del autor, pero sí un buen número de citas de otros autores, en especial de Hipócrates. Se centra en el estudio de los días “críticos” o “decretorios”. Concluye de una manera vaga, una vez que diserta en relación con autores y textos de todo tipo destacando los griegos, cristianos, astrológicos y filosóficos, entre otros, lo que refleja su gran conocimiento y erudición, que en la enfermedad aguda y grave el médico debe actuar desde el primer momento de acuerdo con su buen juicio, olvidándose de los días críticos o decretorios. De acuerdo con la doctrina hipocrática los “días críticos o decretorios” eran aquéllos en los que la enfermedad hacía crisis y podía modificarse súbitamente, de esta manera intervenir en ellos podría modificar la evolución de la enfermedad. De acuerdo con ésta es que la génesis y la manifestación de la crisis de la enfermedad se hallan sujetas a una determinación aritmética.

4. *Cuarto libro*: “En este libro se describe un breve estudio de la pequeña raíz que el vulgo llama zarzaparrilla, su complexión natural y efectos particulares, y a qué enfermedades propiamente les pone fin”. Se considera que este libro es resultado de la fusión de la medicina mexicana con la europea, en vista de que introduce a la zarzaparrilla mexicana (*Smilax medica*), conocida con el nombre de *mecapatli* por los naturales. Escribe sobre sus bondades terapéuticas y del mal uso que de ella hacen algunos médicos al confundirla con la especie española. Magistralmente la diferencia de la especie europea, la *Smilax aspera*, descrita por Dioscórides y comentada por Andrés Laguna.

Para hacer más clara su descripción, agrega dos láminas de ambas especies, una gran contribución en su tiempo. Por lo anterior, anota en el texto: “*Nostra salsaparrilla non est similax aspera dioscorides, sed diversa planta*”.<sup>12</sup>

El Dr. Bravo describe a la zarzaparrilla como una planta de temperamento caliente y seco, característica que la hace útil para el tratamiento de ciertas enfermedades, en especial la sífilis (el mal francés, por mencionar algunos de sus nombres), contra la que se prescribía tomar grandes cantidades de agua de raíz de zarzaparrilla. En los capítulos octavo y noveno de este cuarto libro se enumeran las enfermedades en la que es útil la raíz de esta planta. En el decimotercero el autor explica cómo preparar la raíz de la zarzaparrilla, el vehículo y cómo prescribirla: “*Es verdad que se le reconoce libremente como polvos o, bien, se presenta como jarabe y como ejemplo ninguno es perjudicial para el cuerpo; no obstante, declara habilidad para aliviar completamente, de tal modo que al hacer cocer esta raicilla en agua, es un hecho aceptado que protege al cuerpo*”. Ya se conocía muy bien que de la planta la raíz era la que tenía propiedades curativas, porque los frutos son tóxicos y no deberían consumirse.



**Figura 5.** Ilustraciones del Libro 4 de *Opera medicinalia* en donde se diferencian las dos especies de zarzaparrilla y sus raíces. **A.** Especie mexicana, *Smilax medica*. **B.** Especie europea, *Smilax aspera*.



Fue tan importante el impacto que tuvo la zarzaparrilla en la medicina del siglo XVI que el protomédico Francisco Hernández escribió: “Apenas hay entre la variada multitud de enfermedades alguna contra la cual digan que no aprovecha, y afirman, por tanto, que con sólo haber sido descubierta esta planta y dada a conocer a los habitantes de nuestro viejo mundo, no quedaron fallidos los reales esfuerzos, ni fueron inútiles los gastos hechos y trabajos realizados”.

No se tiene conocimiento si *Opera medicinalia* tuvo una segunda edición, pero de la primera sabemos que su futuro fue incierto. Al ser un texto complejo para su época, difícil de leer y dirigido a médicos latinistas, no tuvo la distribución masiva de otros textos de medicina prácticos, como el de López de Hinojosos. De seguro fue parte de bibliotecas de conventos o consultorio de médicos y pasó poco a poco al olvido, pero la llama nunca se apagó, pues a pesar de los avatares por los que seguramente transitó el libro, sobrevivió. Pasaron varios siglos sin que se supiera de él hasta 1841, cuando el Dr. Manuel Robledo lo citó junto con su autor en un trabajo publicado en el “*Periódico de la Academia de Medicina de Méjico*”, titulado: “Breve noticia de los médicos españoles que han escrito de la fiebre tifoidea o tabardillo”. Por ese tiempo Antonio Hernández Morejón comenta que tiene un ejemplar original en muy buenas condiciones y lo cita en su “*Historia Biográfica de la Medicina Española*”. A partir de su redescubrimiento varios personajes se encargaron de describirlo, analizarlo y darlo a conocer, de los que destacan Henry Harri- se, Joaquín García Icazbalceta, James Lenox, Anastasio Chinchilla, Nicolás León, Salvador Cruz, Francisco Fernández del Castillo, German Somolinos D’Ardois, Rodolfo Cortés Riverol y Carolina Nieto Ruiz, por mencionar algunos, de cuyos escritos se tomaron datos y apuntes para la elaboración de este artículo. Si quieren enterarse a profundidad del largo y complicado

camino que siguió *Opera medicinalia* a partir de su publicación los invitamos a leer el libro “*El largo descubrimiento del Opera medicinalia de Francisco Bravo*” escrito magistralmente por Rodrigo Martínez Barac.

De *Opera medicinalia* han sobrevivido sólo tres ejemplares originales, dos se encuentran en bibliotecas en Estados Unidos y el otro afortunadamente aquí en México, en Puebla. Su propietario es la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, institución que lo tiene bajo resguardo en la Biblioteca José María Lafragua.

## CONCLUSIÓN

La medicina como ciencia y arte ha girado alrededor de los libros. Recuerden la emoción y sensaciones que experimentaron cuando tuvieron en sus manos el primer libro de medicina. La textura de su pasta y hojas, el perfume que desprendía, el colorido de sus imágenes y el nuevo conocimiento que nos regalaba, invítándonos a navegar en las tempestuosas aguas del conocimiento. Sin duda, el mejor de los amigos, siempre a nuestro lado y sin pedirnos nada.

*Opera medicinalia*, ese gran libro desconocido por muchos, fue en su momento faro en la oscuridad, en sus páginas el autor condensó el conocimiento derivado de sus observaciones, conocimientos y experiencia, cuyo contenido, como lo consideró el autor, era lo que el médico de su tiempo debía saber. Francisco Bravo se adelantó a su tiempo, sentó las bases de la ciencia médica escrita en México y en el continente americano, pero como a muchos hombres geniales y a su obra el monstruo del olvido se encargó de devorarlo y la sombra del tiempo tendió su manto implacable sobre su nombre. Sirva este trabajo como homenaje a ese insigne médico español avecindado en México.

## REFERENCIAS

1. Díaz del Castillo B. Historia verdadera de la conquista de la Nueva España. Ed. Porrúa: México, 1994;109-110.
2. De Michelli-Serra A. Médicos y Medicina en la Nueva España en el Siglo XVI. *Gac Med Méx* 2001;137:257-263.
3. Morales SM. La Atención Médica y Alimenticia que recibió Hernán Cortés y su Ejército en Tlaxcala 1519-1521. En: *Estudios de Historia de la Medicina. Abordajes e Interpretaciones*. Páginas 77-87. Rodríguez de Romo y Martínez Barbosa (Eds). UNAM.
4. Fernández del Castillo F. La Facultad de Medicina según el archivo de la Real y Pontificia Universidad de México. Consejo de Humanidades. Universidad Nacional Autónoma de México, 1953.
5. Castañeda-Hernández G. Breve y apresurada historia de los primeros impresores mexicanos. Consultado en: [http://www.fondodeculturaeconomica.com/editorial/prensa/Detalle.aspx?seccion=Detalle&id\\_desplegado=25281](http://www.fondodeculturaeconomica.com/editorial/prensa/Detalle.aspx?seccion=Detalle&id_desplegado=25281)
6. Martínez HG. El primer impreso médico del Nuevo Mundo. La Opera Medicinalia del Dr. Francisco Bravo, 1570. *Intus-Legere Historia* 2011;5: 69-87.
7. Somolinos D'Ardois G. Francisco Bravo y su Opera Medicinalia. *Boletín del Instituto de Investigaciones Bibliográficas*. 1970. Consultado en: <http://www.bndm.unam.mx/publicaciones/index.php/boletin/article/view/118>
8. Fernández del Castillo F. La Opera Medicinalia por el Doctor Francisco Bravo. *Gac Méd Méx* 1971;101:310-315.
9. Nieto-Ruiz C. Capitulares Eróticas en el primer libro de Medicina de América. *Nuevo Mundo, Mundos Nuevos. Debats* 2011. Consultado en <https://nuevomundo.revues.org/61543>; DOI: 10.4000/nuevomundo.61543
10. Somolinos-D'Ardois. Comentario al trabajo titulado: La Opera Medicinalia por el Dr. Francisco Bravo. *Gac Méd Méx* 1971;101:316-318.
11. Valton E. Apuntes bibliográficos. El primer libro de medicina impreso en América. Homenaje a Don Francisco Gamoneda. Imprenta Universitaria 1946;489-498.
12. Bravo F. Observaciones sobre la raicilla, que en lengua Indígena llaman zarzaparrilla. Estudio preliminar, traducción al castellano y notas de: José Gaspar Rodolfo Cortés Riverol. Editado por Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Dirección de Fomento Editorial. CONACYT. I

## 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.



El riesgo de influenza  
está en todas partes.

**Seltaferon®**  
Oseltamivir 75  
también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 17330002CE923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV



EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE



## Diseción coronaria espontánea en el puerperio quirúrgico mediato

Alarcón-Sotelo A<sup>1</sup>, Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Resumen

La disección coronaria espontánea, también llamada disección coronaria primaria, se trata de una afección subdiagnosticada, dadas las características variables de manifestación clínica, que incluyen dolor precordial, síndrome coronario agudo, arritmias ventriculares y muerte súbita. Afecta frecuentemente a mujeres entre 30 y 40 años de edad, y con frecuencia afecta a mujeres embarazadas o que cursan el puerperio, que además se caracterizan por no tener factores de riesgo cardiovascular. Este artículo comunica el caso de una paciente de 43 años de edad en la que se estableció el diagnóstico de disección coronaria espontánea y realizamos una revisión del tema.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome coronario agudo; riesgo cardiovascular.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):127-135.

## Spontaneous coronary dissection in the mediate surgical puerperium.

Alarcón-Sotelo A<sup>1</sup>, Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Abstract

Spontaneous coronary dissection or primary coronary dissection is an underdiagnosed condition, given the variable characteristics of clinical presentation including precordial pain, acute coronary syndrome, ventricular arrhythmias and sudden death. It frequently affects women between the ages of 30 and 40, and frequently affects pregnant or postpartum women, who are also characterized by a lack of cardiovascular risk factors. The following article discusses the case of a 43-year-old woman in whom a diagnosis of spontaneous coronary dissection was established, and we performed a brief review of the topic.

**KEYWORDS:** Acute coronary syndrome; Cardiovascular risk.

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

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

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

**Recibido:** mayo 2017

**Aceptado:** agosto 2017

### Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Alarcón-Sotelo A, Ortega-Chavarría MJ, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Disección coronaria espontánea en el puerperio quirúrgico mediato. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):127-135.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1431>

## ANTECEDENTES

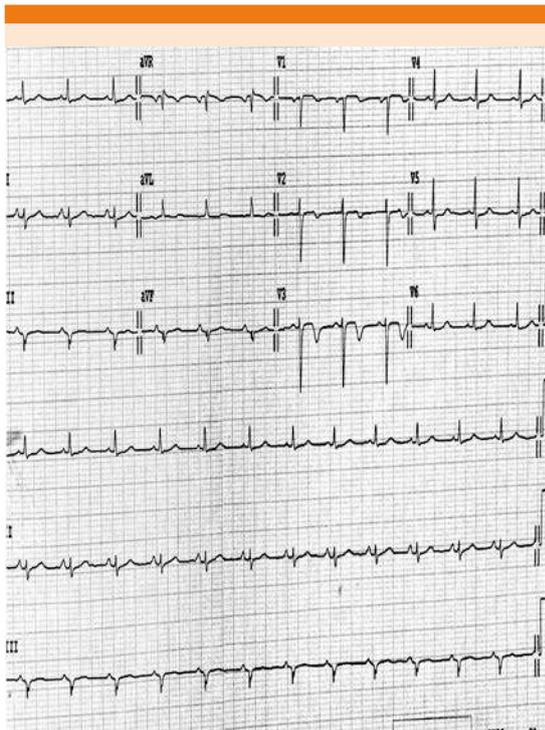
La disección coronaria espontánea, también conocida como disección coronaria primaria,<sup>1</sup> es causa poco reconocida de dolor precordial, síndrome coronario agudo, arritmias ventriculares y muerte súbita.<sup>2-4</sup> Fue descrita por primera vez en 1931 por Pretty en el *British Medical Journal*, tras realizar la autopsia de una mujer de 42 años de edad que inició con dolor precordial, dolor abdominal y vómito, que posteriormente tuvo muerte súbita.<sup>2,5,6</sup> A continuación comunicamos el caso de una paciente de 43 años que ingresó al Hospital Ángeles Pedregal, en quien se estableció el diagnóstico de disección coronaria espontánea.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes heredofamiliares ni personales patológicos de importancia. Sedentaria, negó tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías. Antecedentes gineco-obstétricos: menarca a los 11 años, telarca a los 13 años, fecha de última menstruación: 22 de agosto de 2015, ritmo de 26x4, negó dismenorrea o sangrado abundante, negó método de planificación familiar al momento, con un embarazo y una cesárea, ningún parto ni aborto, cursó con embarazo sin complicaciones con resolución quirúrgica por elección de la paciente, al momento de su ingreso cursaba el puerperio quirúrgico mediato, sin otros antecedentes personales patológicos.

Acudió a valoración al servicio de urgencias por padecer un cuadro caracterizado por disnea de medianos esfuerzos, diaforesis profusa, náusea sin llegar al vómito, asociado con dolor torácico opresivo en reposo de dos horas de evolución, intensidad 8/10, sin irradiaciones, exacerbantes o atenuantes. Signos vitales: presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 85 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, temperatura 37°C,

saturación de oxígeno 91% al aire ambiente, índice de masa corporal 24.2 (peso 70 kg, talla 1.70 m). A la exploración no se encontraron hallazgos de relevancia, se inició estudio con toma de radiografía de tórax en la que no se observaron alteraciones pleuropulmonares, el ultrasonido abdominal tipo FAST no evidenció sangrado o hemorragia abdominal, se encontró útero en involución con coágulos endometriales. El ultrasonido Doppler de miembros pélvicos reportó permeabilidad venosa de miembros inferiores con ectasia venosa de predominio izquierdo, así como edema de tejidos blandos de predominio izquierdo sin datos de trombosis. Triaje cardíaco con BNP de 260 y dímero D elevado (4200), los demás parámetros estaban en rangos normales. Estudios de laboratorio centrales: destacó la elevación de enzimas cardíacas con troponina I en 820.5, CPK 208, CPK-MB 12 y dímero D > 10,000, los demás estudios de laboratorio en rangos normales (biometría hemática y química sanguínea de 28 elementos). El electrocardiograma se encontró con elevación del segmento ST en cara anteroseptal (**Figura 1**) con normalización del segmento ST posterior a dosis única de isosorbide sublingual. El ecocardiograma transtorácico evidenció contractibilidad global y segmentaria del ventrículo izquierdo anormales (daño del tabique interventricular desde el tercio medio hasta el ápice), diámetro telediastólico con dilatación ligera y el espesor de las paredes normales. FEVI 44% y acortamiento de 22%. Válvula mitral con esclerosis ligera e insuficiencia valvular ligera. Insuficiencia pulmonar y tricuspídea, ambas funcionales y de grado ligero (presión sistólica de la arteria pulmonar 50 mmHg, hipertensión arterial pulmonar moderada), función del ventrículo derecho sin alteraciones (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo = 21.3 mm), ambas aurículas con diámetros dilatados: moderada aurícula derecha, moderada aurícula izquierda, sin trombos intracavitarios, sin alteraciones del pericardio.



**Figura 1.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo que demuestra lesión subendocárdica en cara anteroseptal.

Se inició tratamiento con isosorbide, enoxaparina, clopidogrel, atorvastatina y nitroglicerina en infusión, se decidió realizar coronariografía diagnóstica mediante acceso radial derecho, con los siguientes hallazgos: tronco con lesiones flujo TIMI 3, la descendente anterior mostró al inicio de segmento proximal imagen de disección con flujo distal TIMI 0, circunfleja sin lesiones flujo TIMI 3, coronaria derecha en su rama posterolateral lesión en vaso con flujo < 50% flujo TIMI 3 (**Figura 2**).

Después del procedimiento la paciente pasó a la unidad de cuidados coronarios en donde se mantuvo hemodinámicamente estable, con signos vitales estables, sin requerir apoyo de aminas vasoactivas ni ventilación mecánica invasiva, se



**Figura 2.** Se observa tronco con lesión flujo TIMI 3, descendente anterior en su segmento proximal con imagen de disección con flujo distal TIMI 0, coronaria derecha con rama posterolateral con flujo < 50%, TIMI 3.

agregó al tratamiento carbegolina. Se mantuvo con adecuada evolución, bajo vigilancia durante cinco días sin eventualidades hasta el día de su egreso.

## DISCUSIÓN

La disección coronaria espontánea es el resultado de la separación de las capas de la pared arterial por un hematoma intramural que crea un falso lumen, en ausencia de traumatismo o causa iatrogénica.<sup>2,5</sup> La separación puede ser entre la íntima y la capa media, o entre esta última y la adventicia. La hemorragia en el falso lumen puede afectar el flujo sanguíneo del lumen verdadero, causando isquemia miocárdica, angina inestable, infarto o muerte súbita.<sup>2</sup>

Se clasifica a menudo en dos grandes grupos: ateroscleróticos y no ateroscleróticos. El primer grupo afecta primordialmente al sexo masculino y a sujetos de edad avanzada. El grupo no aterosclerótico afecta más comúnmente a mujeres jóvenes y a su vez se divide en: asociada con el embarazo, relacionada con enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, ejercicio extenuante, drogas (cocaína) e idiopático.<sup>7</sup> En esta revisión nos enfocaremos en la disección coronaria espontánea asociada con el embarazo y parto.

La disección coronaria espontánea constituye la tercera causa de infarto agudo de miocardio durante el embarazo, e incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad materno-fetal.<sup>8</sup> La incidencia global de disección coronaria espontánea en series angiográficas varía entre 0.28 y 1.1% hasta 2% en algunos estudios;<sup>7</sup> cada año se reporta una incidencia de 0.26 casos por 100,000 personas (0.33 en mujeres, 0.18 en hombres) en sujetos estadounidenses;<sup>1</sup> sin embargo, la verdadera incidencia de disección coronaria espontánea puede estar subestimada debido a la asociación frecuente entre disección coronaria espontánea y muerte súbita.<sup>9</sup>

La relación hombre:mujer de disección coronaria espontánea es de 1:4.<sup>10</sup> Afecta a 70% en mujeres jóvenes con media de edad de 39

años, entre 30 y 54% de los casos ocurren en el parto.<sup>2,3</sup> La disección coronaria espontánea es responsable de 27% de los infartos agudos de miocardio durante el embarazo, tasa que aumenta hasta 50% en el parto, por lo que representa la principal causa de infarto agudo de miocardio.<sup>11</sup> En promedio, los casos se manifiestan antes del parto (con media de 32.5 semanas de gestación, con intervalo inferior de 23 semanas de gestación) o después del parto (con media de 30 días posparto con intervalo superior de 90 días).<sup>12</sup> La mortalidad a corto plazo se reporta en 38 a 40%;<sup>13</sup> sin embargo, la supervivencia posterior al cuadro agudo predice un excelente resultado a largo plazo.<sup>14</sup>

La mayoría de los pacientes no tiene factores de riesgo cardiovascular;<sup>3</sup> sin embargo se han identificado como posibles factores de riesgo los cambios hormonales, el estrés hemodinámico y los cambios autoinmunitarios relacionados con el parto.<sup>2</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos se desconocen en su totalidad.<sup>2</sup> Se ha asociado con infiltrados eosinófilos, que se han encontrado en la capa adventicia de las coronarias en autopsias de pacientes con diagnóstico de disección coronaria espontánea. Los gránulos eosinófilos contienen numerosas sustancias líticas (colagenasa, peroxidasa, fosfatasa ácida, etc.), estas sustancias son las que, en teoría, conducen a la disección de las arterias coronarias. Durante el parto y el periodo periparto los eosinófilos infiltran el útero, la existencia de eosinófilos en las arterias coronarias pueden ser una manifestación sistémica de ese proceso. Además, se ha documentado que el estrógeno y la progesterona pueden inducir la liberación de gránulos por parte de los eosinófilos. También se cree que las sustancias liberadas en los gránulos de los eosinófilos desencadenan espasmos coronarios que, a su vez, son un factor que provoca la disección.<sup>2</sup>



Agregado a esto, existen diversos factores hormonales durante el embarazo y el puerperio que inducen la producción excesiva de hormonas que generan cambios microestructurales en las fibras elásticas, e incluyen pérdida de la ondulación normal de éstas, fragmentación de las fibras reticulares, degeneración de la colágena y producción deficiente de la misma, hipertrofia del músculo liso, disminución y cambios de composición de mucopolisacáridos.<sup>15</sup>

El aumento fisiológico en el volumen sanguíneo y el gasto cardiaco observado en el embarazo magnifican las fuerzas del flujo sanguíneo y estos cambios hemodinámicos favorecen la disección de arterias coronarias.<sup>15</sup>

En términos anatómicos, la arteria descendente anterior izquierda es la localización más frecuente que representa más de 63.9% de las disecciones coronarias,<sup>2,16</sup> seguida por la arteria coronaria derecha (26.5%), la circunfleja izquierda (19.4%) y la arteria coronaria izquierda (6.5%). La afección de más de un vaso es menos frecuente; sin embargo, cuando se comparan hombres y mujeres, las mujeres padecen con mayor frecuencia daño de dos o tres vasos (12.3 a 17.5%).<sup>17</sup>

La forma de manifestación abarca todo el espectro en el que se manifiestan los síndromes coronarios agudos, pero el promedio de edad es menor y sin factores de riesgo cardiovascular;<sup>5</sup> es decir, pueden ser desde asintomáticos hasta angina estable-síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICASEST) en 20%, con elevación del segmento ST (SICACEST) en 80% e infarto agudo de miocardio o choque cardiogénico en 20%.<sup>9,14</sup>

El dolor torácico es el principal síntoma (91%), seguido de síncope (23%), disnea, diaforesis y náuseas.<sup>18</sup> Los mareos y lipotimias rara vez son los síntomas de manifestación. En otros casos

se manifiesta exclusivamente por disnea, que puede evolucionar rápidamente en el choque cardiogénico, secundario a la grave disfunción sistólica global.<sup>11</sup> Las arritmias letales, taquicardia ventricular de respuesta ventricular media acelerada y fibrilación ventricular, como forma de manifestación, se han documentado en 8 a 14%.<sup>9</sup>

Los estudios de laboratorio no son muy orientadores porque en términos generales se encuentran dentro de parámetros normales (biometría hemática, tiempos de coagulación, algunos reactantes de fase aguda, perfil hormonal y anticuerpos). Algunos que demuestran elevaciones (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, fibrinógeno, leucocitos, factor reumatoide, homocisteína, IgA, IgG, anticardiolipina IgM y anticuerpos fosfolipídicos) son inespecíficos y no se han relacionado directamente con disección coronaria espontánea.<sup>19</sup>

El diagnóstico de disección coronaria espontánea es fundamentalmente incidental, al momento de realizar coronariografía por un cuadro compatible con angina/síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST.

Existe una clasificación propuesta por Saw que se basa esencialmente en tres formas de manifestación angiográfica:<sup>20</sup>

*Tipo 1:* caracterizada por tinción de contraste de la pared arterial con múltiples defectos de llenado. Fácilmente diagnosticado mediante angiografía.

*Tipo 2:* caracterizada por cambios abruptos del diámetro del vaso, con demarcación del diámetro normal hasta estrechamiento difuso (> 20 mm) y la participación frecuente de los segmentos medio-distal. Habitualmente requiere otros estudios intravasculares (ultrasonido endoscópico o tomografía de coherencia óptica) para su identificación.

*Tipo 3:* caracterizada por ausencia de cambios ateroscleróticos en otras arterias, lesiones largas (11-20 mm) y estenosis. También requiere estudios intravasculares, por la apariencia muy similar a las lesiones ateroscleróticas.

Están descritas en la bibliografía técnicas invasivas y no invasivas para establecer el diagnóstico de disección coronaria espontánea. Las técnicas invasivas incluyen el ultrasonido endovascular, que puede definir con alta precisión el grado de oclusión del lumen verdadero, así como la distribución espacial y el grado de heterogeneidad del falso lumen; sin embargo, no muestra con precisión la superficie endotelial y hematomas intramurales más pequeños.<sup>21</sup>

La tomografía de coherencia óptica (TOC) es el patrón de referencia para evaluar las características morfológicas de la disección coronaria, identificar el desgarro de entrada, medir con alta precisión la extensión circunferencial y longitudinal de la lesión, definir la afección de ramas laterales y detectar cualquier trombo intraluminal asociado, tiene la capacidad para descartar todas las angiografías dudosas. Sin embargo, se debe usar con precaución porque para obtener las imágenes se usan volúmenes mayores de medio de contraste, con mayor velocidad, presión de flujo o ambas.<sup>21</sup>

En las técnicas no invasivas se encuentra la tomografía computada multidetección, que ha demostrado ser superior a la angiografía coronaria al mostrar los hematomas subadventiciales en las disecciones coronarias angiográficamente no visibles, esta técnica está recomendada cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y la probabilidad de requerir angiografía coronaria es baja.<sup>21</sup> Los datos en relación con el uso de resonancia magnética son insuficientes, por tanto, no puede establecerse una recomendación clara.

En la actualidad no existen guías de recomendación para el tratamiento óptimo de la disección coronaria espontánea.<sup>4</sup> La decisión de tratamiento debe tomarse según cada paciente, teniendo en consideración el estado clínico, los hallazgos ecocardiográficos, así como estudios angiográficos e imágenes endovasculares para reconocer la ubicación, extensión y características de la disección, el grado de deterioro del flujo o reducción del área luminal, así como la disponibilidad del tratamiento a prescribir.<sup>4,17</sup> El tratamiento puede dividirse en tres grandes grupos: médico, endovascular y quirúrgico.

El tratamiento médico conservador se recomienda a los pacientes con disección coronaria < 50%, flujo TIMI 3 o pacientes asintomáticos; incluye antiagregantes plaquetarios, heparina, betabloqueadores, nitratos y diuréticos.<sup>13</sup> El tratamiento antiplaquetario dual con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor de las plaquetas P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel), la administración de ASA a dosis baja 60-150 mg no ha mostrado mayor riesgo de efectos adversos en la madre o el bebé;<sup>22</sup> asimismo, el clopidogrel en el posparto puede administrarse teniendo en cuenta que no se recomienda durante la lactancia.<sup>14</sup> Inicialmente el tratamiento antiplaquetario dual se combina con heparina, ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular, porque podría reducir el riesgo de formación y propagación del trombo, debido al tamaño molecular de ambas, no cruza la barrera placentaria y no plantea un riesgo teratogénico o hemorrágico para el feto.<sup>23</sup> El tratamiento de antiagregación plaquetaria dual debe administrarse por lo menos durante un año y posteriormente se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico como parte de la prevención secundaria. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa están contraindicados.<sup>24</sup>

La anticoagulación oral, dada como tratamiento adjunto a la antiagregación dual, no se ha estudiado; la administración de anticoagulantes



orales se realiza de manera empírica, tiene como fundamento la asociación entre disección coronaria y pseudoaneurismas trombosados.<sup>25</sup>

Del mismo modo, existe controversia con el uso de trombólisis porque lisar el trombo, si bien reestablece el flujo en el lumen verdadero, también podría generar una extensión del hematoma intramural, propagando la disección coronaria.<sup>25</sup> Debe tenerse en cuenta que la administración de trombolíticos se asocia con 8.1% de complicaciones hemorrágicas maternas, como hematoma retroplacentario, abruptio placentae, sangrado uterino y hemorragia posparto,<sup>26</sup> así como pérdida del embarazo de 5.8%, lo que genera la preocupación de que los trombolíticos puedan favorecer el parto pretérmino;<sup>26</sup> por tanto, en el contexto de disección coronaria asociada con el embarazo, es mejor evitar la trombólisis, el embarazo es una contraindicación relativa para ésta en cualquier circunstancia.<sup>27</sup>

La administración de inhibidores de renina-angiotensina-aldosterona (IECA) y betabloqueadores puede desempeñar un papel en el alivio del estrés miocárdico, al disminuir la frecuencia cardíaca y, como consecuencia, disminuir el consumo miocárdico de oxígeno; sin embargo los IECAs están contraindicados en el embarazo.<sup>13,28</sup> Otra opción terapéutica son los bloqueadores de canales de calcio porque pueden prescribirse para tratar el componente vasospásmico asociado con la disección coronaria.<sup>25</sup> Al tener en consideración la fisiopatología de la enfermedad, en donde existe inflamación periadventicial eosinofílica, se ha sugerido la terapia inmunosupresora agresiva (prednisona y ciclofosfamida) que resulta en la cicatrización angiográfica de la disección; sin embargo, no se sabe si el alivio es atribuible a fármacos inmunosupresores o es espontáneo.<sup>28,29</sup> Las propiedades antiinflamatorias de las estatinas podrían ayudar al proceso de curación, pero se desconoce la eficacia de este tratamiento en la disección coronaria espontánea.<sup>28</sup>

En caso de optar por el tratamiento conservador, es necesario una estrecha vigilancia, con control angiográfico durante los primeros tres meses, porque la desaparición del hematoma intramural toma uno a tres meses, esto puede ser un punto de corte para valorar según el estado hemodinámico, clínico y el sitio de lesión si se requiere realizar tratamiento endovascular o quirúrgico.<sup>30</sup>

La evolución puede ser hacia cicatrización espontánea (en 50% de los casos), disección persistente con o sin isquemia o formación de un pseudoaneurisma.<sup>31</sup>

El tratamiento endovascular con colocación de *stent* debe considerarse en los pacientes inestables, con disecciones que provoquen un estrechamiento severo (70-99%), oclusión del vaso (flujo TIMI 0 o 1) o ambos. El *stent* proporciona una férula que asegura la canalización del vaso y sella el desgarro de entrada de la disección.<sup>32</sup> Se desconoce si en el contexto de estos pacientes es mejor el *stent* liberador de fármaco en comparación con los convencionales.<sup>14</sup>

La tasa de éxito reportada con el tratamiento endovascular es muy variable, desde 65 hasta 90% según las diferentes fuentes de información.<sup>32</sup> No debemos olvidar los inconvenientes o complicaciones que conlleva el procedimiento, en primer lugar existe hasta 11.6% de probabilidad de extender la disección del sitio afectado, pero sobre todo en las arterias sanas, esto último ocurre, incluso, en 50% en las pacientes embarazadas; en segundo lugar podría fomentarse el extravasado del medio de contraste y, tercero, meter la guía en el falso lumen.<sup>33</sup> Al extenderse la disección se tiene la necesidad de colocar múltiples *stents*, con todos los riesgos que esto conlleva.<sup>32</sup>

La cirugía es el tratamiento preferido en pacientes estables con afectación de la bifurcación de la arteria coronaria izquierda, daño de múltiples

vasos, tratamiento médico fallido o tratamiento endovascular ineficaz con lesiones progresivas.<sup>34</sup> La cirugía de revascularización coronaria ha demostrado ser factible y eficaz, con resultados favorables y buen perfil de seguridad. A pesar de esto, debemos tener en consideración sus limitaciones, en primer lugar, no puede realizarse en pacientes en los que la disección se ha extendido hasta la periferia del árbol coronario; en segundo lugar, en múltiples ocasiones la inestabilidad del paciente lleva a la necesidad de realizar tratamiento endovascular de urgencia y, tercero, incluso 73% de los injertos se obstruyen, por el flujo competitivo posterior al alivio espontáneo de la disección.<sup>35,36</sup>

Aunque la supervivencia a largo plazo después de una disección coronaria espontánea es favorable, existe alta tasa de recurrencia que va desde 17 hasta 46%. El tratamiento de las recurrencias es mucho más agresivo; en primera instancia se prescribe tratamiento endovascular o quirúrgico.<sup>19</sup>

Los datos del mayor registro de disecciones coronarias espontáneas (87 pacientes) define una tasa de supervivencia de 98.9% a un año y de 93.3% a 10 años.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS

1. Giacoppo D, Capodanno D, Dangas G, et al. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;175(1):8-20.
2. Shahzad K, Cao L, Tul Q et al. Postpartum spontaneous dissection of the first obtuse marginal branch of the left circumflex coronary artery causing acute coronary syndrome: a case report and literature review. *J Med Case Rep* 2013;7:82.
3. Pabla JS, John L, McCrea WA. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of sudden cardiac death in the peripartum period. *BMJ Case Reports* 2010; 10.1136/bcr.05.2010.2994.
4. Magarkar V, Lathi P. A case of spontaneous coronary artery dissection in early pregnancy managed by PCI. *Indian Heart J* 2016; 68: S25-S27
5. Bustamante N, Rottino S, Medeot N, et al. Disección coronaria espontánea. *Rev Fed Arg Cardiol* 2004;33:331-340.
6. Rogers I, Rinaldi M, Humphrey C, et al. Postpartum dissection of the left main coronary artery. *Clin Cardiol* 2006;29:175-178.
7. Buppajarntham S, Junpaparp P, Shah M, et al. Spontaneous coronary artery dissection following a preeclampsia pregnancy. *Int J Cardiol* 2014;173:e3-e4.
8. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-180.
9. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-88.
10. Pradhan A, Safal S, Narain VS, Sethi R. Incidental spontaneous coronary dissection: An interventionist's dilemma. *Heart Views* 2015;16:158-160.
11. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-180.
12. Higgins G, Borofsky J, Irish C et al. Spontaneous peripartum coronary artery dissection presentation and outcome. *J Am Board Fam Med* 2013;26:82-89.
13. Refaie M, Alsheri M, Gallo R. Spontaneous coronary artery dissection in puerperium. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;0(0):1-3.
14. Appleby C, Barolet A, Ing D et al. Contemporary management of pregnancy-related coronary artery dissection: A single-centre experience and literature review. *Exp Clin Cardiol* 2009;14(1): e8-e16.
15. Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, et al. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: two case reports and review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:88-94.
16. Eslinder I, Yigit N, Ayhan A et al. Coronary artery dissection during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:194-196
17. Shamloo BK, Chintala RS, Nasur A, et al. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy. *J Invasive Cardiol* 2010;22:222-228.
18. Kim YH, Kim SH, Lim SY, et al. Simultaneous and spontaneous multivessel coronary artery dissection presenting as congestive heart failure. *Heart Vessels* 2011;26:338-341.
19. Kansara P, Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol* 2011;23:76-80.
20. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1115-1122.
21. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-1079.
22. Imperiale TF, Petrulis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991;266:260-264.
23. Park SM, Koh KK, Kim JH, Yoon KH, Chung WJ, Kang WC. Myocardial infarction with huge mural thrombus due



- to spontaneous coronary artery dissection detected by 64- multidetector computed tomography. *Int J Cardiol* 2008;127:73-75.
24. Motreff P, Souteyrand G, Dauphin C, et al. Management of spontaneous coronary artery dissection: review of the literature and discussion based on a series of 12 young women with acute coronary syndrome. *Cardiology* 2010;115:10-18.
  25. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-1070.
  26. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-541.
  27. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.
  28. Maeder M, Ammann P, Angehrn W et al. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: Incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005;101:363-369.
  29. Koller PT, Cliffe CM, Ridley DJ. Immunosuppressive therapy for peripartum- type spontaneous coronary artery dissection: case report and review. *Clin Cardiol* 1998;21:40-46.
  30. Porto I, Aurigemma C, Pennestri F, Rebuzzi AG. Intravascular ultrasound-documented healing of spontaneous coronary artery dissection. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:519-522.
  31. Koller PT, Cliffe CM. Spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001, 53:577-579.
  32. Sanchez-Recalde A, Moreno R, Jiménez-Valero S. Stenting of spontaneous intramural coronary haematoma: long-term consequences. *Eur Heart J* 2008;29:1593.
  33. Adlam D, Cuculi F, Lim C, et al. Management of spontaneous coronary artery dissection in the primary percutaneous coronary intervention era. *J Invasive Cardiol* 2010;22:549-553.
  34. Pulivarthi S, Lawal T, Li D, Gurram MK. Spontaneous coronary artery dissection and acute myocardial infarction after cesarean section in a postpartum woman with untreated dyslipidemia. *Heart Views* 2014;15:80-82.
  35. Thistlethwaite PA, Tarazi RY, Giordano FJ et al. Surgical management of spontaneous left main coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg* 1998;66:258-260.
  36. Unal M, Kubilay A, Kosem M, et al. Surgical Management of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Tex Heart Inst J* 2008;35(4):402-405.

### 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.

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

*Ketorolaco*  
**SUPRADOL®**

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260M99 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982

LIOMONT



AÑOS



EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE



## Actinomicetoma torácico con afección pulmonar. Tratamiento con carbapenémico y aminoglucósido

Ibarra-Morales D<sup>1</sup>, Quiroz-García AC<sup>1</sup>, Gutiérrez G<sup>2</sup>, Arellano-Mendoza MI<sup>1</sup>,  
Bonifaz A<sup>3</sup>

### Resumen

El actinomicetoma, infección crónica, granulomatosa y progresiva de la piel y tejido celular subcutáneo que afecta más las extremidades inferiores y en especial los pies, se caracteriza por la tríada de trayectos fistulosos, aumento de volumen y granos. La afección en el tórax en México ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia. Sin embargo, el daño pulmonar es muy raro, afecta menos de 1% de los casos, éste puede ocurrir por continuidad al afectar el tronco, lo que causa tratamientos antimicrobianos prolongados con falta de apego a los mismos, así como aumento de la mortalidad. El objetivo de este artículo es comunicar un caso clínico de actinomicetoma pulmonar, así como la respuesta al tratamiento prescrito a este paciente con base en carbapenémicos, aminoglucósidos y trimetoprim con sulfametoxazol.

**PALABRAS CLAVE:** Micetoma torácico; *Nocardia* sp; actinomicetoma pulmonar; nocardiosis; imipenem; tratamiento quirúrgico.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):136-141.

## Thoracic actinomycetoma with lung compromise. Treatment with carbapenem and aminoglycoside.

Ibarra-Morales D<sup>1</sup>, Quiroz-García AC<sup>1</sup>, Gutiérrez G<sup>2</sup>, Arellano-Mendoza MI<sup>1</sup>,  
Bonifaz A<sup>3</sup>

### Abstract

Actinomycetoma is a chronic, granulomatous and progressive infection of the skin and subcutaneous cellular tissue that affects the lower limbs and especially the feet, characterized by triad of localized swelling, draining sinuses and grains. The chest condition in Mexico ranks second in frequency. Nevertheless, pulmonary affectation is very rare with less than 1%, this can occur by continuity affecting the trunk leading to prolonged antimicrobial therapy and lack of attachment to it, as well as increased mortality. The aim of this paper is to report a case of pulmonary actinomycetoma as well as response to treatment with carbapenems, aminoglycoside and trimethoprim with sulfamethoxazole.

**KEYWORDS:** Thoracic mycetoma; Pulmonary actinomycetoma; Nocardiosis; Imipenem; Surgery.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía General.

<sup>3</sup> Servicio de Micología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** mayo 2017

**Aceptado:** agosto 2017

### Correspondencia

Dra. Dalia Ibarra Morales  
dalia\_im@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Ibarra-Morales D, Quiroz-García AC, Gutiérrez G, Arellano-Mendoza MI, Bonifaz A. Actinomicetoma torácico con afección pulmonar. Tratamiento con carbapenémico y aminoglucósido. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):136-141.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1448>

## ANTECEDENTES

El micetoma es una infección crónica, granulomatosa y progresiva de la piel y tejido celular subcutáneo que afecta más las extremidades inferiores y en especial los pies, caracterizada por la tríada de trayectos fistulosos, aumento de volumen y granos.<sup>1</sup>

El micetoma tóraco-pulmonar es una afección poco frecuente, representa menos de 1% de los casos de micetoma, se manifiesta como enfermedad supurativa subaguda o crónica, que asemeja un carcinoma pulmonar o un absceso; sin embargo, en México, la espalda es la segunda localización más común porque los campesinos cargan madera, caña y diversas cosas. La extensión a la cavidad pulmonar es menos frecuente aún, se reportan casos de nocardiosis pulmonar en menos de 1% de los casos.<sup>2</sup> El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de micetoma torácico y su evolución.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 26 años de edad, analfabeto, de ocupación carpintero, originario de San Lorenzo Achiotepic, Hidalgo, México (a 128 km de la Ciudad de México). Indígena otomí. No tenía antecedentes personales patológicos de importancia. Inició su padecimiento hacía seis años posterior a cargar leños en el campo con “granitos similares a picadura de mosquito” (sic) en el tórax, que aumentaron en cantidad y tamaño y se extendieron hasta el cuello, acompañados de prurito intenso. Posteriormente se agregó tos productiva de características hemoptoicas, por lo que acudió con un médico en el estado de Hidalgo un mes después, quien indicó itraconazol, 2 tabletas de 100 mg al día durante dos meses, ketoconazol crema cada 8 horas en las lesiones, sin mostrar mejoría. Dos años después se incrementó el número de lesiones y se agregó salida de exudado amarillo espeso y

sanguinolento, motivo por el que acudió con otro médico, quien inició tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas durante 14 días, clindamicina gel 1% cada 24 horas durante un mes, cetirizina 10 mg cada 24 horas durante un mes, sin mejoría clínica.

Meses después acudió a la consulta externa del servicio de Dermatología, donde se realizaron estudios micológicos: examen directo (KOH 10%) de las lesiones, con múltiples granos de tipo *Nocardia* sp. Con base en lo anterior, se comprobó el diagnóstico de actinomicetoma, por lo que se decidió su ingreso hospitalario para inicio de tratamiento antibiótico y protocolo de estudio (**Figura 1**).

Durante su hospitalización se le realizó tomografía computada de cuello y tórax en la que se reportaron hallazgos en relación con absceso pulmonar derecho con cavitación apical izquierda asociado con zonas de consolidación ipsilateral con afectación a la cavidad torácica, cambios por miositis y microabscesos en el músculo erector de la columna derecha, hígado



**Figura 1. A.** Trayectos fistulosos, nódulos y exudado purulento en la cara anterior del tronco. **B.** Absceso en el tronco posterior.

con microabscesos en los segmentos II y V y esplenomegalia (**Figura 2**). Se le tomó biopsia de piel en la cara anterior del tórax. Se le realizaron drenajes quirúrgicos complementando con terapia VAC, donde se tomó nuevo cultivo de exudado y biopsia de piel. La fibrobroncoscopia evidenció el lóbulo superior derecho con edema de mucosa, lóbulo medio con edema y enrojecimiento de la mucosa, lóbulo superior izquierdo con atrofia de mucosa, línula S5 con disminución de la luz; se realizó lavado del lóbulo superior izquierdo. Se tomaron cultivos

bacteriológico, micológico y para micobacterias. Los cultivos micológicos de expectoración (y de la colección de pared posterior) fueron positivos y se aisló *Nocardia brasiliensis*.

Durante la estancia hospitalaria el paciente concluyó con trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 320/1600 mg, amikacina 400 mg intravenosa cada 12 horas durante 14 días más imipenem 500 mg intravenoso cada 6 horas durante 21 días. Un mes posterior se reingresó al hospital para recibir segundo ciclo de tratamiento anti-



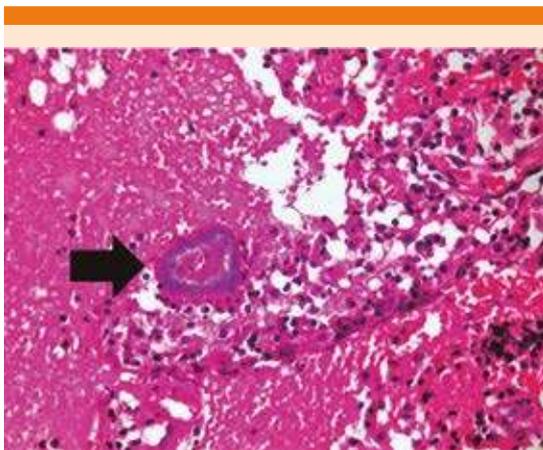
**Figura 2.** A. Radiografía de tórax postero-anterior con radioopacidad en la región apical izquierda. B. Tomografía de tórax en la que se observan cavitaciones en el ápice izquierdo y el lóbulo medio del pulmón derecho. C. Corte sagital en el que se observa cavitación apical izquierda. D. Ultrasonografía de músculos erectores de la columna en la que se observan abscesos.

biótico (mismo esquema mencionado). La nueva radiografía de tórax no evidenció radioopacidades ni cavernas. Ambas biopsias (tórax anterior y posterior) reportaron granuloma supurativo con grano de tipo *Nocardia* sp (**Figura 3**). Se realizó valoración audiológica basal, intermedia y final del tratamiento, sin alteraciones.

El paciente no acudió a su tercer ciclo de anti-bióticos y sólo ha seguido asistiendo a valoración cada tres meses, quedando con trimetoprim/sulfametoxazol 320 mg/1600 mg hasta completar un año de tratamiento; sin embargo, actualmente no muestra actividad clínica ni microbiológica (**Figura 4**).

## DISCUSIÓN

El micetoma es una infección granulomatosa progresiva crónica de la piel y del tejido subcutáneo que afecta con mayor frecuencia las extremidades inferiores, típicamente un solo pie. Muestra la tríada caracterizada por edema localizado, trayectos fistulosos y producción de granos o gránulos (congregaciones de micelio) dentro de los trayectos fistulosos.



**Figura 3.** Biopsia de piel con granuloma supurativo y grano tipo *Nocardia* sp (flecha negra).



**Figura 4.** Fotografía de control posterior al segundo ciclo de tratamiento. Sólo se observan cicatrices retráctiles.

Estas infecciones pueden ser causadas por hongos (se denomina eumicetoma) o por bacterias filamentosas aerobias (se denomina actinomicetoma). El término micetoma también puede encontrarse en la bibliografía que se refiere incorrectamente a una bola fúngica encontrada en una cavidad preexistente en el pulmón o dentro de un seno paranasal, causado a menudo por *Aspergillus* spp, vale la pena resaltar la localización pulmonar cuando ésta participa y diferenciar un actinomicetoma de una bola micótica.<sup>1</sup>

El micetoma es endémico en muchos países en regiones tropicales o subtropicales y se observan más casos en una región intertropical denominada "cinturón de los micetomas" en latitudes de 15° al sur y 30° al norte; los tres países con más reportes son: Sudán, México e India. Puede afectar más comúnmente a hombres entre 20 y 40 años de edad. Afecta al nivel socioeconómico medio y bajo y este grupo generalmente representa población en edad productiva. No se trata de un padecimiento ocupacional; sin embargo, afecta más comúnmente a granjeros y carpinteros.<sup>3,4</sup>

La topografía clínica habitual (70%) es en los miembros inferiores, por la posibilidad de sufrir con mayor facilidad traumatismos; de esta localización, la mayor parte de las veces afecta el pie (50%), en especial en la articulación tibiotarsiana, y en menor proporción en la planta y los dedos; el resto ocurre en las piernas, las rodillas, los huecos poplíteos, los muslos, las caderas, las nalgas e incluso en la región perianal, quizá por la costumbre que tienen algunas personas de realizar la limpieza anal con plantas (hojas, ramas, etcétera). El padecimiento es de evolución crónica y avanza hacia el tejido celular subcutáneo; puede rebasar la aponeurosis y afectar el músculo, luego el periostio y el hueso, así como otras estructuras (vísceras, pulmones) según su localización, como ocurrió con nuestro paciente que tuvo extensión a los músculos paravertebrales formando una colección llena de granos.<sup>5</sup>

El micetoma toraco-pulmonar es una enfermedad rara, representa menos de 1% de los casos de micetoma, se manifiesta como enfermedad supurativa subaguda o crónica, que asemeja un carcinoma pulmonar o un absceso; sin embargo, en México la espalda es la segunda localización más común porque los campesinos cargan la madera en la espalda. En una serie de 341 casos estudiados en México, 49 (10%) fueron de localización en el tronco y 38 (8%) con afectación en la espalda y los hombros. La localización en el tronco debe considerarse de mal pronóstico.

Los principales agentes implicados en esta localización son *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*.<sup>2</sup> Siguiendo el patrón comentado en la bibliografía nuestro paciente tuvo un actinomictoma por *Nocardia brasiliensis*. En comparación con otros países se observa que en México la localización de tronco es mayor y, por ende, vemos más casos pulmonares. En una revisión sistemática y metanálisis realizados por van de Sande y su grupo se refiere que la lesión en el tronco en México sobreviene en 19% de todos los casos.<sup>6</sup>

Hay pocos casos de micetomas pulmonares por actinomictomas reportados en la bibliografía actual; sin embargo, por nuestra experiencia en México hemos llegado a la conclusión de que la mayoría de los casos no son reportados en la bibliografía.

La nocardiosis pulmonar es una afección diferente; sin embargo, es la manifestación clínica más común por inhalación de este tipo de bacterias; afecta más comúnmente a hombres. Los pacientes con medicamentos inmunosupresores, enfermedades crónicas granulomatosas, alcoholismo crónico, diabetes mellitus o síndrome de inmunodeficiencia adquirida son el grupo más afectado. El inicio de los síntomas es agudo o subagudo a crónico y una nocardiosis pulmonar no tratada puede tener manifestaciones severas similares a las de tuberculosis, como fiebre, pérdida de peso, tos no productiva, anorexia, diaforesis nocturna, disnea y hemoptisis. Pueden manifestarse como neumonía, abscesos, bronconeumonía con consolidación total o daño pleural con empiema visto hasta en 25% de los casos.<sup>7</sup>

El diagnóstico es clínico y debe corroborarse con el examen directo observando los granos y la identificación del microorganismo por medio del cultivo, así como la confirmación mediante biopsia. En el examen directo de micetoma por *Nocardia* sp se observan granos microfónados de aproximadamente 50 a 150 µm, de color blanco amarillento, multilobulados, en oca-



siones con clavos en la periferia. En el cultivo observamos en la macromorfología colonias secas, limitadas, blancas rocosas, compuestas por filamentos grampositivos y ácido alcohol resistentes. La biopsia es de suma importancia, sobre todo si no se observan granos en el examen directo, la imagen histopatológica es prácticamente igual sin importar el agente causal. Se trata de un granuloma crónico supurativo, con microabscesos de polimorfonucleares, acompañado de macrófagos, plasmocitos y linfocitos. Los granos, por lo regular, aparecen en el centro de los microabscesos; de manera excepcional se ve una imagen de granuloma tuberculoide y en ocasiones de tipo cuerpo extraño.<sup>5,8</sup>

El tratamiento del micetoma es prolongado y difícil, en estos casos de micetoma con extensión a vísceras se han prescrito dobles o incluso triples esquemas de antibióticos. El más conocido hasta el momento es el de trimetoprim con sulfametoxazol, dapsona (o ambos) a dosis de 400/80 a 800/160 mg por día y 100 a 200 mg/día, respectivamente. Se puede prolongar por años según la respuesta del paciente. Welsh y su grupo comunicaron esquemas con aminoglucósidos (amikacina a 15 mg/kg dividido en dos dosis al día durante las primeras tres semanas) combinados con trimetoprim con sulfametoxazol con buena respuesta; estos pacientes no requirieron un cuarto ciclo de tratamiento.<sup>9</sup>

Este caso fue tratado con amikacina e imipenem. En la bibliografía se reporta una serie de cinco casos de micetoma tratados con imipenem solo o combinado con amikacina, se les dio uno o dos ciclos de antibiótico, de estos pacientes, sólo uno tenía daño pulmonar como nuestro paciente, se le administró un ciclo de amikacina 500 mg/día vía intravenosa con imipenem 500 mg cada 8 horas durante 21 días, con mejoría clínica posterior al primer ciclo.<sup>10</sup>

Nuestro paciente recibió dos ciclos de imipenem 500 mg cada 6 horas por 21 días más amikacina

15 mg/kg al día durante 21 días por dos ciclos, con trimetoprim con sulfametoxazol, después del primer ciclo tuvo mejoría clínica con disminución del exudado y de la expectoración, además de disminución del número de granos, al final del segundo ciclo se le realizó un nuevo examen directo en el que ya no se observaron granos de *Nocardia* sp.

## CONCLUSIONES

El micetoma toraco-pulmonar es una enfermedad poco frecuente, hay pocos casos descritos en la bibliografía y es de suma importancia conocer la respuesta al tratamiento de estos casos para poder realizar una mejor evaluación.

## REFERENCIAS

1. Hospenthal D. Agents of Mycetoma. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8<sup>th</sup> ed.). Cap 263. Vol. 2, 2015;2929-33.
2. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, et al. Mycetoma: Experience of 482 cases in a single center in Mexico. Reynolds T, ed. PLoS Neg Trop Dis 2014;8(8):e3102.
3. Zijlstra E, van de Sande W, Welsh O, Mahgoub E, Goodfellow M, Fahal A. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. Lancet Infect Dis 2016;16(1):100-112.
4. Zijlstra EE, van de Sande WWJ, Fahal AH. Mycetoma: A long journey from neglect. PLoS Negl Trop Dis 2010;10(1):e0004244.
5. Bonifaz A. Micetoma. Micología médica básica. 5<sup>a</sup> ed. Mexico: McGraw Hill, 2015;219-247.
6. van de Sande WW. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2013 Nov 7;7(11):e2550.
7. Patil S, Nadkarni N, Sharma N. Nocardiosis. In: Poblet-Martínez E. Clinical and pathological aspects [Internet]. Dx.doi.org. 2017 [cited 29 March 2017]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/5237>
8. Brown-Elliott B, Brown J, Conville P, Wallace R. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006;19(2):259-282.
9. Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:443-48.
10. Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández R, Zacarías R. Actinomicetoma por *Nocardia* sp: Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina. Gac Méd Méx 2006;142:247-252.

# zinolox 4G<sup>®</sup>

Moxifloxacino

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

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



Cómoda  
Posología



5 NUEVA PRESENTACIÓN  
tabletas



LIMONT



AÑOS

1. McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimicrobial activity in the presence of gyrA mutations." Antimicrob Agents Chemother 58(5): 2912-2915. 2. Talon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. 3. Krsnanan, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S51-63. 4. Anzueto, A., et al. (2004). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." Clin Infect Dis 42(1): 73-81. 5. Anzueto, A. and M. Miravilles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic 6." Talon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. No. de Ingreso SSA: 163300202C075





## Mionecrosis fulminante metastásica por *Aeromonas caviae*

Rivera-Zetina DJ<sup>1</sup>, Estrada-Hernández MR<sup>2</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>3</sup>

### Resumen

Las especies de *Aeromonas* de la familia *Aeromonadaceae* son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, citocromo oxidasa, catalasa e indol-positivo. Se encuentran naturalmente en el medio ambiente, pero principalmente en agua dulce y salina, asimismo, se han aislado de vegetales, carne, mariscos y alimentos procesados. Las infecciones de piel y tejidos blandos por *Aeromonas* spp son poco frecuentes. Se han reportado en el mundo infecciones en tejidos blandos secundarias a traumatismo local en contacto con tierra o agua, a intervención quirúrgica o a diseminación hematógena en enfermos inmunodeprimidos a partir de translocación bacteriana intestinal. De los casos reportados en humanos la gastroenteritis se manifiesta con mayor frecuencia; sin embargo, se han descrito infecciones extraintestinales de gravedad que ponen en peligro la vida, como septicemia, fascitis necrotizante y mionecrosis. Comunicamos un caso de mionecrosis fulminante por *Aeromonas caviae* que evolucionó desfavorablemente con desenlace fatal.

**PALABRAS CLAVE:** *Aeromonadaceae*; *Aeromonas caviae*; enfermedades gastrointestinales.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):142-151.

## Methastatic fulminant myonecrosis due to *Aeromonas caviae*.

Rivera-Zetina DJ<sup>1</sup>, Estrada-Hernández MR<sup>2</sup>, Estrada-Hernández LO<sup>3</sup>

### Abstract

The *Aeromonas* species of the *Aeromonadaceae* family are gram-negative bacilli, facultative anaerobes, cytochrome oxidase, catalase and indole-positive bacilli. They are found naturally in the environment, but they are mainly found in fresh and salt water, and they have been isolated from vegetables, meat, seafood and processed foods. Skin and soft tissue infections caused by *Aeromonas* spp are rare. Soft tissue infections secondary to local trauma in contact with soil or water have been reported in the world, in surgical intervention or in hematogenous dissemination in immunosuppressed patients from intestinal bacterial translocation. Of the cases reported in humans, gastroenteritis is the most frequent; however, life-threatening extraintestinal infections such as septicemia, necrotizing fasciitis, and myonecrosis have been reported. This paper reports a case of fulminating myonecrosis caused by *Aeromonas caviae*, which evolved unfavorably, unfortunately with a fatal outcome.

**KEYWORDS:** *Aeromonadaceae*; *Aeromonas caviae*; Gastrointestinal diseases.

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna, CM, ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

<sup>2</sup> Patóloga/neuropatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Internista/infectóloga. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Coordinadora de Medicina Preventiva, ISSSTE.

**Recibido:** 3 de julio 2017

**Aceptado:** octubre 2017

### Correspondencia

Dra. Laura Olivia Estrada  
aspirinamed@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Rivera-Zetina DJ, Estrada-Hernández MR, Estrada-Hernández LO. Mionecrosis fulminante metastásica por *Aeromonas caviae*. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):142-151.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1925>



## ANTECEDENTES

Las especies de *Aeromonas* de la familia *Aeromonadaceae* son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, citocromo oxidasa, catalasa e indol positivo.<sup>1</sup>

*Aeromonas* está ampliamente distribuida en el medio ambiente, pero principalmente se ha encontrado en agua dulce y salina y se ha aislado de vegetales, carne, mariscos y alimentos procesados (**Figura 1**).<sup>2,3</sup>

El género de *Aeromonas* es taxonómicamente complejo, por lo que se ha clasificado en dos grandes grupos: *Aeromonas* no móviles representada por *Aeromonas salmonicida* con capacidad de crecer a temperatura de 22 a 28°C en medio salino a 0-6% y las mesofílicas que son móviles, capaces de crecer entre 35 y 37°C y pH entre 4 y 10, por tanto, constituyen un problema potencial de contaminación alimentaria. Estas últimas son las responsables de ocasionar enfermedades en seres humanos (**Figura 2**).<sup>2,4,5</sup>

Alrededor de 21 especies se han reconocido como patógenas para el hombre, pero sólo tres especies (*A. caviae*, *A. veroni biovar sobria* y *A. hydrophila*) están relacionadas con la mayor parte de las infecciones en el ser humano.<sup>2,6</sup> Por lo general, afecta a individuos inmunodeprimi-



**Figura 1.** Cultivo de *Aeromonas*.

dos; habitualmente se manifiesta como patógeno oportunista (**Cuadro 1**).<sup>4</sup>

De los casos reportados en humanos la gastroenteritis se manifiesta con mayor frecuencia; sin embargo, se han descrito infecciones extraintestinales de gravedad que ponen en peligro la vida, como septicemia, fascitis necrotizante y mionecrosis.<sup>7</sup>

Se han reportado casos de septicemia con carga gastrointestinal asintomática de *A. caviae* en pacientes inmunodeprimidos sin antecedentes de diarrea ni hospitalizaciones, por lo que estas cepas de *A. caviae* con notable grado de invasión pueden atravesar el tubo gastrointestinal alcanzando el torrente sanguíneo (como en casos por *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella dysenteriae*, etc.), produciendo septicemia. La carga gastrointestinal asintomática de *A. caviae* invasiva es un hallazgo poco frecuente y de importancia en términos epidemiológicos en áreas con alta incidencia de gastroenteritis aguda por *Aeromonas*, que puede conllevar a ser portador asintomático de *Aeromonas* invasiva.<sup>8</sup>

La bacteremia por *Aeromonas* se define como el crecimiento de esta especie en un hemocultivo en un paciente con sepsis. Se considera bacteremia asociada con cuidados de la salud si una especie de *Aeromonas* se aísla de un hemocultivo mayor de 72 horas de hospitalización en un paciente asintomático a su ingreso o de un paciente que recibió tratamiento antineoplásico en las dos semanas precedentes a la toma de hemocultivo (**Figura 3**).<sup>9,10</sup>

Comunicamos un caso de mionecrosis fulminante por *Aeromonas caviae* que evolucionó desfavorablemente con desenlace fatal.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años de edad, mestizo, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

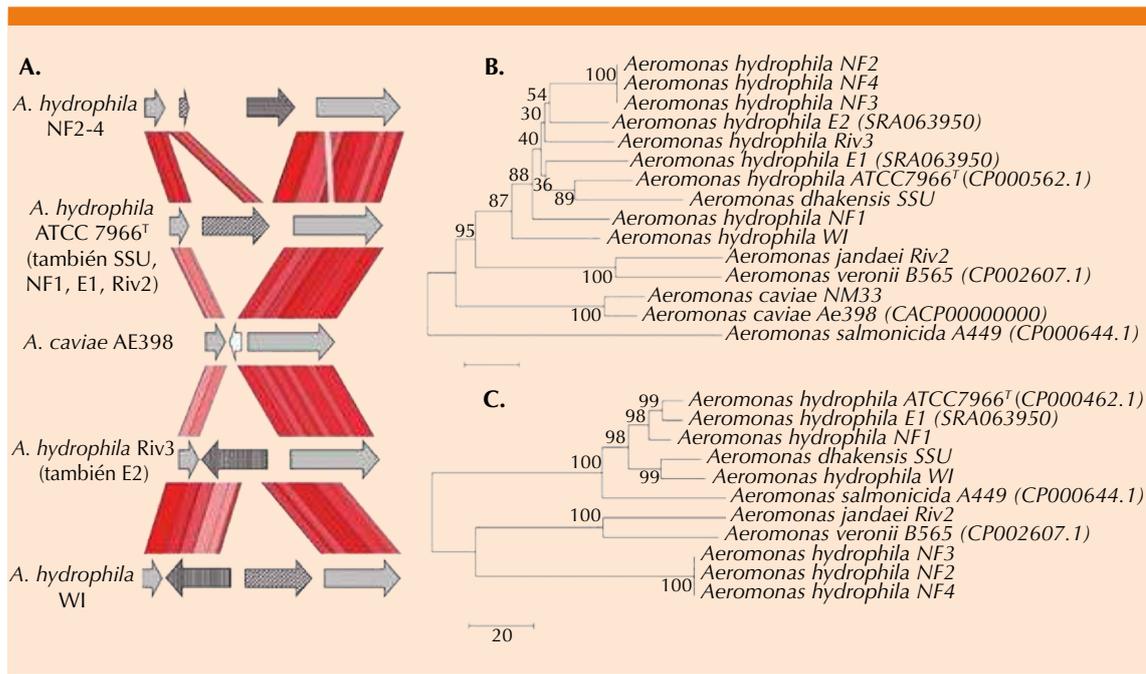


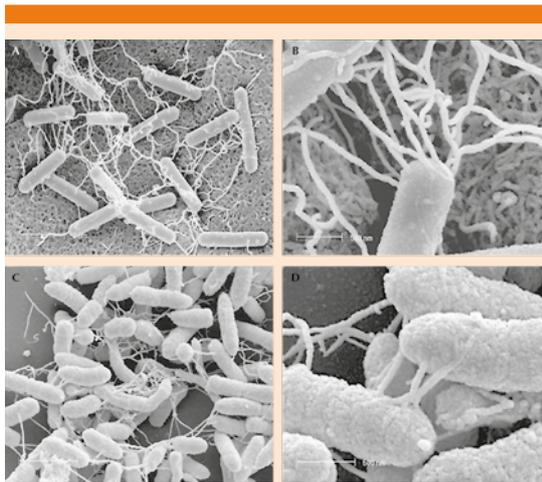
Figura 2. Clasificación de las especies de *Aeromonas*.

Cuadro 1. Especies de *Aeromonas* identificadas por cultivo por Vitek MS y Vitek 2<sup>5</sup>

Vitek 2		Vitek MS	
Cultivos	Probabilidad (%)	Cultivos	Probabilidad (%)
<i>A. hydrophila/caviae</i>	98.29	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.0	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.0	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.0	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	98.29	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	98.28	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.0	<i>A. hydrophila/caviae</i>	99.9
<i>A. hydrophila/caviae</i>	98.29	<i>A. hydrophila/caviae</i> ; <i>A. sobria</i>	50;50
<i>A. sobria</i>	98.03	<i>A. sobria/A. veronii</i>	51.2; 48.4
<i>A. sobria</i>	94.21	<i>A. sobria/A. veronii</i>	50; 50

diagnosticado a los 15 años de edad (2009), con nefritis lúpica que evolucionó a insuficiencia renal crónica con requerimiento de terapia de reemplazo renal. En 2012 recibió trasplante renal

de donador cadavérico. El Cuadro 2 muestra los resultados de laboratorio del paciente a su ingreso. El urocultivo no mostró desarrollo bacteriano a las 48 horas de incubación.



**Figura 3.** Hemocultivo de *Aeromonas*.

**Cuadro 2.** Resultados de laboratorio al ingreso hospitalario (18 de septiembre de 2014)

Leucocitos	8030	VSG	27
Neutrófilos	6242	PCR	2.5
Linfocitos	1124	Glucosa	87
Hemoglobina	10.7	BUN	174
Hematócrito	32.1	Creatinina	25.6
Plaquetas	155.000	Acido úrico	9.2
Complemento C3	80	Complemento C4	80

Tuvo mantenimiento inmunosupresor con tacrolimus, prednisona y micofenolato de mofetilo. En septiembre de 2014 ingresó a Urgencias por retención hídrica e insuficiencia cardiorrenal aguda. Inició hemodiálisis convencional por requerimiento por azoemia y sobrecarga hídrica.

El tratamiento médico inicial incluyó metilprednisolona 1 g cada 24 horas durante tres días, se suspendió tacrolimus, comenzó sirolimus 2 g cada 24 horas y restricción hídrica.

La biopsia del injerto renal reportó lo siguiente:

- Rechazo activo túbulo intersticial (BANFF 1B) con datos sugerentes de com-

ponente humoral (glomerulonefritis activa y capilaritis peritubular con células plasmáticas), sobreimpuesto en cambios crónicos (glomerulopatía crónica del trasplante, fibrosis intersticial grado II y arteriopatía crónica del injerto); CD4 positivo difuso (rechazo crónico/activo BANFF 2013).

- Cambios regenerativos acentuados del epitelio tubular SV40 y CMV negativos.
- Microcalcificaciones intratubulares.
- Arteriopatía hialina nodular moderada.

### Sugere de rechazo humoral

Se decidió iniciar tratamiento con timoglobulina antitimocito de conejo a dosis de 1.5 mg/kg de peso, con el fin de preservar la función del injerto (**Cuadro 3**).

A las 48 horas de recibir el inmunosupresor, a las 18:20 horas del 20 de octubre, el paciente se quejó de dolor en el miembro pélvico derecho, en la pantorrilla, sin especificar el tipo de dolor, intensidad 4/10, progresivo, ascendente, unilateral, constante, sin cambios de coloración, sin alteraciones en los pulsos, ni cambios de temperatura. A la revisión primaria dio la impresión de ser de causa mecánica o posicional. Se medicó con ketorolaco 30 mg intravenoso, dosis única. No se conocía neuropatía en el enfermo; sin embargo, la asociación de la gammaglobulina antitimocito de conejo causa efectos adversos en 1 a 10% que se asocian con edema periférico hasta en 34% y dolor en 46%. La reacción adversa más común es la debilidad muscular.

**Cuadro 3.** Resultados de laboratorio del paciente un mes después de su admisión (20 de octubre de 2014, 24 horas postratamiento)

Leucocitos	600	Hemoglobina	6.4
Neutrófilos	486	Hematócrito	18.3
Linfocitos	78	Plaquetas	21,000

A las 23:30 horas, y a pesar de la administración de opioide débil, persistía el dolor con tendencia al edema, hubo aumento de la temperatura a nivel del gastrocnemio y disminución en la temperatura distal, se notaban cambios discretos en la coloración. El ultrasonido doppler arterial únicamente reportó edema de tejidos blandos. Se solicitaron hemocultivos.

A las 02:00 horas el paciente mostró crepitación en el pie derecho, una hora después aumentó hasta la rodilla, un nuevo doppler refirió edema y gas en tejidos blandos. Inició tratamiento antibiótico empírico con ceftazidima y levofloxacin, ajustada a la función renal.

La gangrena gaseosa no traumática generalmente ocurre por especies de *Clostridium*, originarias del tubo gastrointestinal con diseminación hematogena por vía portal. Se siembra en el músculo. Puede crecer en condiciones aerobias, pero es facultativo. Por lo general, tiene resistencia a penicilina, cefalosporinas y clindamicina.<sup>11</sup>

En términos clínicos, estas infecciones se manifiestan con dolor súbito, pesantez y disestesias. Progresan rápidamente con edema y bulas, con halo púrpura, que asemeja daño vascular por las toxinas infiltrativas. En términos histopatológicos, se observa lisis, gas y no hay infiltración celular del bacilo.<sup>9</sup>

A las 07:00 horas se interconsultó al servicio de Angiología y se realizó exploración de pulsos con doppler que evidenció ausencia de pulso poplíteo. Dos horas después, a las 09:00 horas, se encontró crepitación de todo el miembro pélvico derecho, con cianosis y temperatura distal de la extremidad disminuida. La piel tenía signo de Nikolsky generalizado (**Figura 4**).<sup>12</sup>

Se tomaron nuevos hemocultivos. Un nuevo doppler color evidenció formación de gas intravascular, así como extensión a tejidos blandos.



**Figura 4.** Miembros pélvicos con edema, ampollas, cianosis, con tres horas de diferencia.

Existe un caso reportado por Shiina y colaboradores en 2004, en la isla de Japón, que describe el caso de una paciente de 15 años, asiática, previamente sana, con antecedente de 21 horas de dolor y aumento progresivo del volumen del miembro pélvico derecho, que sugería origen traumático y evolucionó con respuesta inflamatoria sistémica fulminante en tres horas, la paciente falleció. La tomografía axial computada (TAC) reveló gas intravascular generalizado.

En el estudio de necropsia encontraron hemólisis y gas intravascular con numerosos bacilos gramnegativos susceptibles a cefalosporinas de tercera generación. Al examen histopatológico no se encontró infiltración inflamatoria en el músculo afectado, pero con numerosos bacilos (identificados como *Aeromonas biovar sobria*).<sup>12,13</sup> **Figura 5**

Al cumplir 15 horas del inicio del dolor, a las 10:00 horas, el paciente tenía inestabilidad hemodinámica, con datos de choque séptico. Se requirió apoyo con norepinefrina y requirió ventilación mecánica. Realizamos nuevo hemocultivo central.

Han-Chuan Chuang y colaboradores, en 2011, en una revisión de un centro hospitalario de



Figura 5. Imagen *postmortem*.

tercer nivel en Taiwán, publicada en una revista coreana, definieron las siguientes características de sus pacientes con sepsis por *Aeromonas*.

Se considera intrahospitalaria si la aparición de los síntomas y el crecimiento bacteriano ocurre en más de 72 horas del ingreso hospitalario en un paciente sin datos clínicos infecciosos previos, o que haya recibido QT dos semanas antes del cultivo de sangre a pesar de los síntomas previos a la admisión hospitalaria.

La sepsis se manifestó en 126 pacientes (82%) con fiebre, 107 (69%) tuvieron trombocitopenia y sólo 40 (26%) tuvieron leucocitosis; 22 (14%) pacientes tuvieron bacteriemia por *A. caviae*, uno se manifestó con colecistitis aguda, otro con herida traumática infectada y uno con absceso pulmonar. Los demás como bacteriemia primaria. La mortalidad fue de 55 pacientes durante la hospitalización.

En la bacteriemia por *A. hydrophila*, la manifestación con trombocitopenia, diarrea, índice APACHE II > 20 puntos, así como la prescripción de antibiótico empírico se identificaron como factores asociados con la mortalidad por bacteriemia.

El único factor independiente de supervivencia fue el índice APACHE II en el análisis de regresión logística multivariado (razón de momios: 22.501;  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

Alrededor de las 14:00 horas, las características de edema, la denudación de piel y la crepitación de tejidos blandos se extendieron al miembro torácico derecho y a las 15:45 horas a las cuatro extremidades.

Tras realizar fasciotomía, encontramos gas, hemólisis, mionecrosis, sin recuperar pulsos distales, pero con cambios regionales en la coloración.

El paciente progresó a choque séptico resistente, a pesar de tratamiento con hidrocortisona a dosis de choque, a las 18:50 horas tuvo parada cardiaca irreversible por choque cardiogénico y falleció. La hora de muerte se estableció a las 19:34 horas.

Después de 72 horas del evento fatal, se recabaron hemocultivos con reporte de *Aeromonas caviae*, sensible a cefalosporinas de tercera generación.

En 2014, Spadaro realizó una revisión de la bibliografía en fascitis necrotizante y sepsis por *Aeromonas sobria*, y encontró que los pacientes generalmente cursan con enfermedades malignas tipo leucemia, diabetes mellitus 2, hepatitis C, VIH, insuficiencia cardiaca o hepatopatía. Generalmente la fascitis se contuvo a una extremidad. No hay antecedente de mionecrosis metastásica fulminante ni de obtención hematogena de *Aeromonas caviae*.<sup>14</sup>

## DISCUSIÓN

Las infecciones de piel y tejidos blandos por *Aeromonas* spp son poco frecuentes. Se han reportado infecciones en tejido blando secunda-

rias a traumatismo local en contacto con tierra o agua,<sup>15</sup> intervención quirúrgica o a diseminación hematogena en enfermos inmunodeprimidos a partir de translocación bacteriana intestinal (como en nuestro caso), trasplantados de médula ósea,<sup>16</sup> pacientes con neoplasias hematológicas,<sup>17</sup> falla en la hemofiltración arteriovenosa en pacientes con enfermedad hepática,<sup>18</sup> sometidos a hemodiálisis,<sup>19</sup> estasis linfática y excepcionalmente en personas sin antecedentes traumáticos o enfermedades predisponentes.

La mionecrosis por *Aeromonas* spp es excepcional. De acuerdo con las infecciones de piel o tejidos blandos la celulitis es la manifestación clínica más frecuente y en su evolución puede formar abscesos y progresar localmente a través de las fascias y ocasionalmente llegar a ampollas. Los cuadros clínicos de mayor gravedad son la mionecrosis, la celulitis crepitante y sinérgica y la ectima gangrenosa.<sup>20</sup> En individuos inmunodeprimidos se han descrito formas fulminantes y fatales. Este caso se trata de un paciente con inmunodepresión por haber recibido ciclos de esteroides, así como globulina T antitímocito, alteraciones inmunológicas por lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica de base.

Las especies de *Aeromonas* producen varios factores de virulencia que incluyen hemolisinas, enterotoxinas, citotoxinas y adhesinas que determinan su patogenicidad. De éstas, la aerolisina con actividad enterotóxica, citotóxica y hemolítica se ha asociado como el factor de virulencia más importante en una gastroenteritis producida por *Aeromonas*. Después de su adhesión a la célula, su capacidad de virulencia y producción de enterotoxinas destruye células de un sistema inmunológico afectado e invaden la membrana epitelial.<sup>21-23</sup>

La mionecrosis fulminante constituye una grave infección del músculo con infiltración de gas entre los haces musculares y necrosis que

afecta desde la piel produciendo sangrado en capa, denudación de la epidermis, hemorragias en astilla o puntillero, invasión a tejido adiposo, fascia, músculo, así como toxemia intensa que produce hemólisis intravascular que lleva a insuficiencia multiorgánica y a la muerte.<sup>17,24</sup> Es importante distinguir la causa de la infección debido a que la mionecrosis por *Aeromonas* spp es clínicamente indistinguible de la producida por otros microorganismos como *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum* y *Streptococcus pyogenes*, por lo que la existencia de bacilos gramnegativos en la tinción de Gram obliga a prescribir antibióticos con actividad contra *Aeromonas* spp tomando en cuenta que es universalmente resistente a la penicilina. Los antibióticos eficaces contra *Aeromonas* spp son las cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos (especialmente gentamicina) y fluoroquinolonas.<sup>25</sup>

El tratamiento de mionecrosis requiere la combinación de tratamiento antibiótico y quirúrgico en diferentes grados, limpieza, exéresis, desbridamiento o amputación.

*Aeromonas* spp es un microorganismo muy agresivo en casos con inmunodepresión con pronóstico adverso debido a la rápida progresión en la mayoría de los casos. En la bibliografía se refieren celulitis y fascitis como principales complicaciones u órgano blanco asociadas con *Aeromonas* spp; sin embargo, la mionecrosis metastásica fulminante es poco reconocida.<sup>16</sup>

### Diagnósticos diferenciales

*Infección por Vibrio vulnificus* (Figura 6).

*Infección por Clostridium perfringens*

El botulismo por heridas es infrecuente y se produce cuando las esporas entran en una herida y pueden reproducirse en un medio anaerobio.

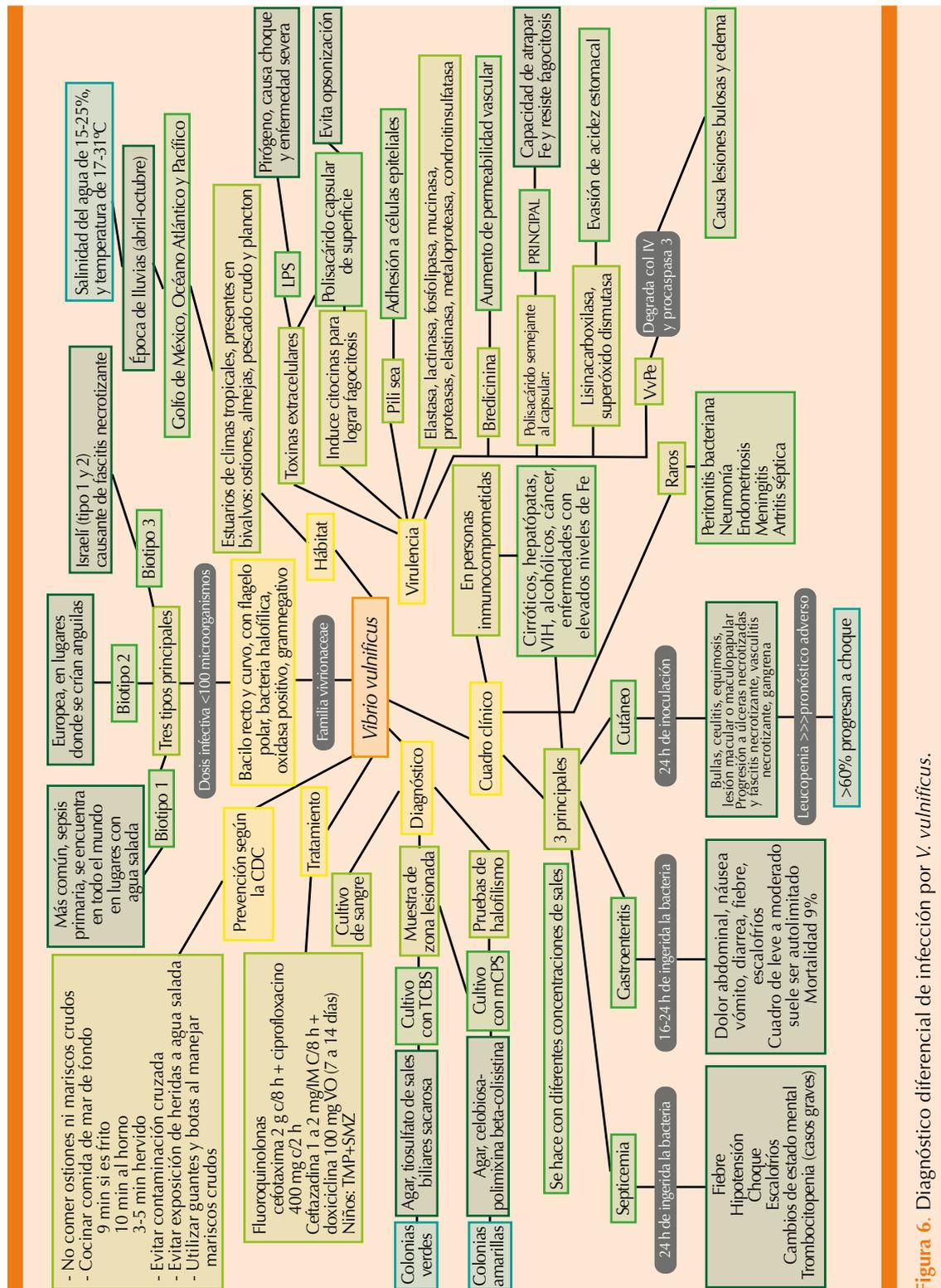


Figura 6. Diagnóstico diferencial de infección por *V. vulnificus*.

Los síntomas son similares a los del botulismo de transmisión alimentaria, pero pueden tardar incluso dos semanas en aparecer. Esta forma de la enfermedad se ha relacionado con el abuso de sustancias, especialmente con la inyección de heroína (alquitrán negro).

Las infecciones de los tejidos blandos muestran aspectos de distinta gravedad. El término dermohiperdermatitis bacterianas no necrosantes se refiere a cuadros muy próximos a las erisipelas y celulitis infecciosas superficiales. Fundamentalmente se deben a estreptococos y su tratamiento, principalmente médico, se basa en antibióticos con penicilina G y la prevención de recidivas mediante el seguimiento de factores predisponentes.<sup>16-18</sup>

### Infecciones bacterianas

Por el contrario, las dermohiperdermatitis bacterianas necrosantes, que incluyen las celulitis necrosantes, fascitis necrosantes, miositis y gangrenas gaseosas, muestran cuadros graves desde el punto de vista local y general, relacionados con la extensión superficial y hacia planos profundos con lesión necrótica de la aponeurosis superficial y de los músculos subyacentes. Constituyen urgencias farmacológicas y quirúrgicas cuyo tratamiento debe asociar el seguimiento de un estado séptico grave, el inicio rápido del tratamiento antibiótico e intervención quirúrgica lo más pronto posible; en ocasiones se prescribe también oxigenoterapia hiperbárica. Pese a estas medidas, la mortalidad de estas formas necrosantes sigue siendo muy elevada, aproximadamente de 30% y, a menudo, las secuelas funcionales y estéticas son considerables.<sup>13,26</sup>

### REFERENCIAS

1. Lance GW, Jones J, Nakata M. Phenotypic characteristics of aeromonas species isolated from adult humans. J Clin Microbiol June 1986;1026-1029.
2. Janda JM, Abbot SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity and infection. Clin Microbiol Rev 2010 Jan;23(1):35-73.
3. Longa Briceño A, Peña Contreras Z. Tissue culture to assess bacterial enteropathogenicity. World Target Science Technology & Medicine 2012;(5729-72).
4. Lowry R, Balboa S, Parker K, Shaw J. *Aeromonas flagella* and colonisation mechanisms. Advances in Microbial Physiology 2014;65:203-204.
5. Grim CJ, Kozlova EV. Functional genomic characterization of virulence from necrotizing fasciitis causing Strain of *Aeromonas hydrophila*. Appl Environ Microbiol 2014;80(14):4162-4187.
6. Janda JM, Abbot SL. Evolving concepts regarding. The genus *Aeromonas*: an expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered questions. Clin Infect Dis 1998 Aug;27(2):332-44.
7. Janda JM, Abbot SL. Human pathogens. In: Austin B, Altwegg M, Gosling PJ, Joseph S, editors. The genus *Aeromonas*. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England; 1996:151-173.
8. Dwivedi M, Mishra A, Prasad A, et al. *Aeromonas caviae* septicemia in immunocompetent gastrointestinal carriers. BJID 2008; 12 December 2008;12 (6):547-549.
9. Han-Chuan C, Yu-Huai H, Chong-Jang L, Lih-Shinn W, Yeong-Shu T, Chen-Chi T. Different clinical characteristics among *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii biovar sobria* and *Aeromonas caviae* monomicrobial bacteremia. J Korean Med Sci 2011;26:1415-1420.
10. Sylvia M, Kirov MD. Lateral *Flagella* and swarming motility in *Aeromonas* species. J Bact Soc for Microbiol 2002;184(2):547-555.
11. Lorber B. Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. In: Principles and practice of infectious diseases, 6<sup>th</sup> ed., Mandell GL, Bennett JE, Dolin. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.
12. Mi-Hyang J, Kwan-Hyun L. *Aeromonas hydrophila* in immunocompetent patient. Infect Chemother 2011;43(2):213-216.
13. Shiina Y, Li K, Iwanaga M. An *Aeromonas veronii biovar sobria* infection with disseminated intravascular gas production. J Infect Chemother 2004 Feb;10(1):37-41.
14. Spadaro S, Berselli A, Marangoni E, et al. *Aeromonas sobria* necrotizing fasciitis and sepsis in an immunocompromised patient: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2014;8:315.
15. Tena D, Gonzalez A, Praetorius M y col. Mionecrosis rápidamente progresiva por *Aeromonas veronii* biotipo *sobria*. An Med Interna (Madrid) 2006;23(11).
16. Moses AE, Leibergal M, Rahav G, Perouansky M, Or A, Shapiro M. *Aeromonas hydrophila* accompanying mucormycosis five years after bone marrow transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:237-240.
17. Martino R, Santamaria A, Pericas R, Sureda A, Brunet S. Acute rhabdomyolysis and myonecrosis complicating



- Aeromonas* bacteremia in neutropenic patients with hematologic malignancies: report of two cases. *Haematologica* 1997;82:692-694.
18. Vukmir RB. *Aeromonas hydrophila*: myofascial necrosis and sepsis. *Intensive Care Med* 1992;18:172-174.
  19. Lin SH, Shieh SD, Lin YF, De Landuyt, Gordts B, et al. Fatal *Aeromonas hydrophila* bacteremia in a hemodialysis patient treated with deferoxamine. *Am J Kidney Dis* 1996;27:733-735.
  20. Gold WL, Salit IE. *Aeromonas hydrophila* infections of skin and soft tissue: report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:69-74.
  21. Burke V, Robinson J, Gracey M. Enterotoxins on *Aeromonas* species. *Experientia* 1987;43:368-369.
  22. Namdari H, Bottone EJ. Cytotoxin and enterotoxin production as factors delineating enteropathogenicity of *Aeromonas caviae*. *J Clin Microbiol* 1990;28:1796-1798.
  23. Janda JM. Recent advances in the study of the taxonomy, pathogenicity, and infectious syndromes associated with the genus *Aeromonas*. *Clin Microbiol* 1991;4:397-410.
  24. Celso S, Infante C. Mionecrosis por clostridio: una enfermedad de todos los tiempos, *MEDISAN* 2010;15(1):112.
  25. Vila J, Marco F, Soler L, Chacón M, Figueras MJ. *In vitro* antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype *sobria*. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:701-702.
  26. Stevens DL, Musher DM, Watson DA, et al. Spontaneous, nontraumatic gangrene due to *Clostridium septicum*. *Rev Infect Dis* 1990;12:286.

#### 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.



## Aspergilosis pulmonar crónica cavitada

Flores-Ponce L, Arteaga-Sarmiento P

### Resumen

La aspergilosis pulmonar es una infección fúngica causada por el hongo *Aspergillus*, en la mayoría de los casos de la especie *fumigatus*, un hongo ubicuo que se adquiere al inhalar sus esporas. El pulmón es el principal órgano afectado por *Aspergillus*. La aspergilosis crónica cavitada (anteriormente denominada aspergiloma complicado) afecta a pacientes inmunocompetentes que padecen una o más cavidades durante varios meses, habitualmente en los lóbulos superiores y si progresan pueden llegar a padecer formas crónicas fibrosantes. Se comunica el caso de una paciente de 67 años de edad, residente de la Ciudad de México, con antecedentes personales de exposición a tabaquismo pasivo durante 30 años, hipertensión arterial en tratamiento con losartán y amlodipino, sin otros antecedentes de importancia. Inició su padecimiento cuatro meses previos a su ingreso con tos seca alternada ocasionalmente con expectoración hemoptoica, así como fiebre intermitente. La aspergilosis pulmonar es poco común en pacientes sin factores de riesgo e inmunocompetentes, como ocurrió en este caso, por lo que su diagnóstico no es fácil de sospechar y, por tanto, el abordaje debe ser minucioso. Es esencial que los clínicos estén familiarizados con la manifestación clínica de la aspergilosis pulmonar crónica cavitada.

**PALABRAS CLAVE:** *Aspergillus*; esporas; aspergilosis pulmonar.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):152-156.

## Chronic cavitory pulmonary aspergillosis.

Flores-Ponce L, Arteaga-Sarmiento P

### Abstract

Pulmonary aspergillosis is a fungal infection caused by the fungus *Aspergillus*. In most cases, it comes from the *fumigatus* species, a ubiquitous fungus that is acquired by inhaling its spores. The lung is the main organ affected by *Aspergillus*. Chronic cavitory aspergillosis (previously referred to as complicated aspergilloma) affects immunocompetent patients who develop one or more cavities for several months, usually in the upper lobes, and if they progress they may develop chronic fibrosing forms. This paper reports the case of a female, 67 year-old patient, resident of Mexico City, with a personal history of exposure to passive smoking for 30 years, hypertension under treatment with losartan and amlodipine, without other antecedents of importance. She started her picture 4 months prior to admission with alternating dry cough occasionally with hemoptysis expectoration, as well as intermittent fever. Pulmonary aspergillosis is little common un patients without risk factors and immunocompetent, as in this case, thus, its diagnosis is not easy to suspect and, therefore, the approach must be careful. It is essential that clinicians become familiar with the clinical presentation and diagnostic approach of chronic cavitory pulmonary aspergillosis.

**KEYWORDS:** *Aspergillus*; Spores; Pulmonary aspergillosis.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional 1º de Octubre, Ciudad de México.

**Recibido:** 5 de julio 2017

**Aceptado:** octubre 2017

### Correspondencia

Dra. Leticia Flores Ponce  
dra.leticia.fp@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Flores-Ponce L, Arteaga-Sarmiento P. Aspergilosis pulmonar crónica cavitada. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):152-156.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1522>



## ANTECEDENTES

La aspergilosis pulmonar es una infección fúngica causada por el hongo *Aspergillus*, en la mayoría de los casos de la especie *fumigatus*, un hongo ubicuo que se adquiere al inhalar sus esporas.<sup>1</sup> El pulmón es el principal órgano afectado por *Aspergillus* debido a la alta capacidad esporulativa de este hongo y a que sus conidias son lo suficientemente pequeñas para poder alcanzar el alveolo.<sup>1-3</sup>

A pesar de la frecuente interacción de los humanos con este hongo, sólo una minoría de las personas expuestas padecen enfermedad manifiesta. Por esta razón siempre afecta a personas con predisposición o mayor riesgo de padecerla.<sup>4</sup> Así pues, los factores de riesgo de la infección por *Aspergillus* se asocian con la alteración funcional de macrófagos y neutrófilos, lo que explica que la infección afecte principalmente a pacientes con neutropenia, con trasplante de médula ósea y de órgano sólido o tras tratamiento esteroideo.<sup>4,5</sup> Otros grupos de riesgo son los pacientes con SIDA, con enfermedad granulomatosa crónica, drogadictos, con sarcoidosis, grandes quemados o alcohólicos.<sup>5</sup>

La aspergilosis pulmonar constituye una de las infecciones más graves que pueden registrarse en los hospitales, con tasa de mortalidad entre 50 y 85%,<sup>5</sup> con relación hombre:mujer de 3:1.<sup>6</sup>

La aspergilosis invasiva junto con la aspergilosis crónica pulmonar y la aspergilosis broncopulmonar alérgica constituyen las formas clínicas de aspergilosis.<sup>7</sup>

La aspergilosis pulmonar crónica incluye varios cuadros clínicos y radiológicos, como el aspergiloma, la aspergilosis crónica cavitada, la aspergilosis crónica fibrosante y la aspergilosis crónica necrotizante. La duración de los síntomas en estos cuadros es, a diferencia de

la aspergilosis pulmonar aguda, superior a tres meses. Suelen afectar a pacientes inmunocompetentes o con inmunosupresión débil, por lo que es bastante característico que muestren en suero precipitinas positivas frente a *Aspergillus* spp, a diferencia de los pacientes con aspergilosis invasiva, severamente inmunodeprimidos. El aspergiloma o aspergiloma simple es una pelota fúngica compuesta por hifas, fibrina, moco y detritos celulares que anidan o colonizan una cavidad pulmonar previa. La aspergilosis crónica cavitada (anteriormente denominada aspergiloma complicado) afecta a pacientes inmunocompetentes que padecen una o más cavidades durante varios meses, habitualmente en los lóbulos superiores y si progresan pueden llegar a padecer formas crónicas fibrosantes.<sup>7,8</sup>

Se han reportado pocos casos de aspergilosis pulmonar crónica en pacientes sin inmunodepresión, por lo que se comunica este caso con el objetivo de realizar un abordaje diagnóstico adecuado y prescribir el tratamiento oportuno de la misma.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años de edad, residente de la Ciudad de México, con antecedentes personales de exposición a tabaquismo pasivo durante 30 años, hipertensión arterial desde hacía 8 años en tratamiento con losartán 50 mg VO cada 24 horas y amlodipino 10 mg VO cada 34 horas, sin otros antecedentes de importancia al caso; la paciente negó hospitalizaciones previas, etilismo, toxicomanías, biomasa y otros padecimientos crónico-degenerativos. Inició su cuadro cuatro meses previos a su ingreso con tos seca alternada ocasionalmente con expectoración hemoptoica, así como fiebre intermitente sin predominio de horario, diaforesis nocturna y calosfríos, posteriormente manifestó expectoración amarillenta, fétida con pérdida de peso de 10 kg en tres meses, se agregó dis-

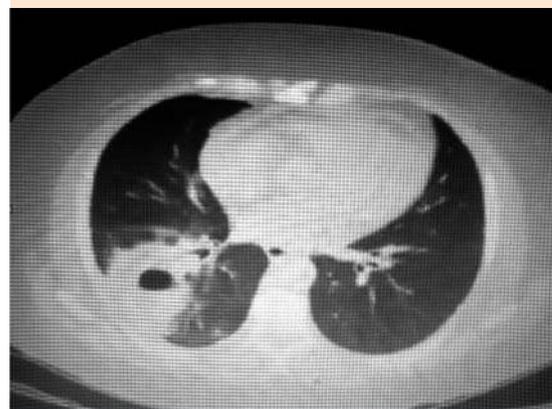
nea progresiva, por lo que acudió al hospital. A la exploración física se encontró: peso: 80 kg, talla: 1.56 cm, temperatura: 36.3°C, presión arterial: 125/75 mmHg, frecuencia respiratoria: 20 rpm, frecuencia cardíaca: 82 lpm, de edad aparente a la cronológica, con actitud libremente elegida con palidez de piel y tegumentos +. En términos neurológicos: se observó consciente, orientada en sus tres esferas mentales, sin alteración, normocéfalo, con adecuada implantación de cabello sin endostosis ni exostosis, ojos simétricos con pupilas isocóricas normorreflécticas, mucosa oral bien hidratada. Cuello: cilíndrico, simétrico, tráquea central, sin ingurgitación yugular, sin adenomegalias palpables, pulsos carotídeos de adecuado tono e intensidad, sin soplos. Tórax: normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación simétricos, sin utilización de músculos accesorios de la respiración. Campos pulmonares con estertores gruesos de predominio basal derecho, disminución de las vibraciones vocales de manera ipsilateral, sin sibilancias. Precordio rítmico de buen tono e intensidad, sin soplos. Abdomen: blando, no doloroso, no se palparon visceromegalias, sin datos de irritación peritoneal, peristalsis presente normoaudible. Extremidades: con arcos de movilidad conservados, sin edema, pulsos periféricos presentes, llenado capilar 2". Fuerza muscular de las cuatro extremidades 5/5.

A su ingreso se realizaron exámenes de laboratorio con biometría hemática: leucocitos 13.73 millones/mm<sup>3</sup>, Hb 12.1 g/dL, Hto 37.2%, VCM 88.8 fl, HCM 28.9 pg, MCHC 32.5%, PLT: 452,000/μL, neutrófilos 9930/mm<sup>3</sup>, linfocitos 1940/mm<sup>3</sup>, química sanguínea: glucosa 170 mg/dL, BUN 11 mg/dL, urea 23.54 mg/dL, creatinina 0.96 mg/dL, electrolitos séricos: Na 137 mEq, K 4.2 mEq, Cl 99 mEq, Ca 8.2 mg/dL. Gasometría arterial a su ingreso con Fio<sub>2</sub>: 30%, pH: 7.49, PCO<sub>2</sub>: 28.5, PO<sub>2</sub>: 61, BE: -0.9, HCO<sub>3</sub>: 21.5, SaO<sub>2</sub>: 93%; se realizó en urgencias radiografía de tórax (**Figura 1**), por lo que se inició tratamiento antibió-



**Figura 1.** Radiografía anteroposterior de tórax.

tico empírico con levofloxacino 750 mg IV cada 24 horas por sospecha de neumonía bacteriana, sin mejoría clínica ni paraclínica, se realizó PCR para tuberculosis: negativo y cultivos de expectoración negativos. La tomografía computada simple de tórax (**Figura 2**) evidenció bula pulmonar con dimensión de 7 mm, localizada en el lóbulo inferior derecho. Área de consolidación basal derecha con broncograma aéreo y cavitación con dimensiones aproximadas de 14 x 19 x 28 mm.



**Figura 2.** Tomografía computada simple de tórax.

Por los hallazgos radiológicos se realizó igualmente PCR para tuberculosis pulmonar y BAAR en serie de tres de expectoración con resultados negativos. Posteriormente se realizó broncoscopia con lavado bronquial y toma de muestra, que se cultivó para tuberculosis con reporte negativo y para *Aspergillus* sp con reporte positivo. Una vez establecido el diagnóstico de aspergilosis pulmonar, se solicitaron marcadores tumorales: CA.125 23.2, AFP 2.39, CA 19.9 0.30, ACE 1.73, para descartar enfermedad tumoral como causa de una probable inmunodepresión de la paciente, así como prueba de VIH, que resultaron negativos. Se inició tratamiento con voriconazol, con lo que la paciente mostró mejoría clínica y radiológica (**Figuras 3 y 4**), con remisión de la hemoptisis y posteriormente de la tos, hasta la curación total.

## DISCUSIÓN

La infección por *Aspergillus* representa un problema importante porque las formas clínicas



**Figura 3.** Radiografía lateral cuatro semanas después del tratamiento con voriconazol.



**Figura 4.** Radiografía anteroposterior cuatro semanas después del tratamiento con voriconazol.

pueden contemplarse como un espectro continuo de manifestaciones de la enfermedad dependiente del estado inmunológico del paciente, antecedente con el que deberíamos descartar infección por esta entidad. Sin embargo, es poco común en pacientes sin factores de riesgo e inmunocompetentes, como ocurrió en este caso de aspergilosis pulmonar crónica cavitada, por lo que su diagnóstico no es fácil de sospechar y, por tanto, el abordaje debe ser minucioso. Así también, se toma en cuenta la frecuencia con la que se manifiesta en los diferentes géneros y, aunque afecta más a hombres que a mujeres, no deberá descartarse la posibilidad, como este caso.

La ruta usual de la infección por *Aspergillus* es por vía aérea, por la inhalación de las conidias hasta el pulmón. El tiempo de germinación es variable, desde dos días hasta incluso meses de acuerdo con la especie; por lo que la manifestación del cuadro clínico igualmente es variable.

Al considerar la hemoptisis síntoma principal en esta paciente, debido a que fue el signo princi-

pal y más crónico que tuvo se descartaron otras causas que lo pudieran provocar, entre ellas, la tuberculosis pulmonar y malignidad, lo que se deberá hacer en cualquier paciente con hemoptisis con sospecha de esta enfermedad.

En términos radiográficos la aspergilosis también tiene varias manifestaciones que incluso pueden imitar a infecciones por micobacterias, de modo que la tuberculosis es uno de sus diagnósticos diferenciales, por lo que al demostrarse una cavitación pulmonar descrita en este caso, se realizó BAAR en serie de 3, PCR y cultivo en esputo para micobacterias, mismos que fueron negativos, lo que lleva a sospechar un cuadro fúngico.

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar crónica cavitada se estableció conjuntamente con los datos clínicos, los hallazgos radiográficos y definitivamente con el cultivo por la alta especificidad y sensibilidad del mismo; a pesar de que existen nuevos métodos de diagnóstico, como el antígeno galactomanano de *Aspergillus* más utilizado en aspergilosis invasiva.<sup>9,10</sup>

## CONCLUSIONES

La afectación pulmonar crónica cavitada por *Aspergillus* es una enfermedad poco frecuente en pacientes inmunocompetentes, que debe sospecharse ante una evolución crónica. Es

esencial que los clínicos estén familiarizados con la manifestación clínica y el abordaje diagnóstico de la aspergilosis pulmonar crónica cavitada, descartando otras causas, principalmente por micobacterias, para así proporcionar el tratamiento oportuno.

## REFERENCIAS

1. Koren FL, Alonso CS, Alcalá GR, Sánchez NM. Las diferentes manifestaciones de la aspergilosis pulmonar. Hallazgos en tomografía computarizada multidetector. Radiología 2014;56(6):496-504.
2. Valle J, González BF, Alvarez DJ, Valdés CL. La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Med Chile 2010;138:612-620.
3. Gassiot NC, Pino AP, Rodríguez VJ, Ramos GM, Páez PI, Gundián GJ. Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. Acta Médica 2000;9(1-2):67-72.
4. Vélez J, Rosso SF. Protocolo de estudio y manejo de pacientes con aspergilosis. Infectio 2012;16:114-117.
5. Díaz SC, López VA. Aspergillus y pulmón. Arch Bronconeumol 2004;40(3):114-22.
6. Oxilia HG, Oxilia RG, Morales L, Falco F. Aspergilosis: una patología a considerar. RAR 2008;72:55-60.
7. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(4):201-208.
8. Cuervo MS, Gómez RJ, Rivas P, Guevara F. Actualización en aspergilosis con énfasis en aspergilosis invasora. Infectio 2010;14:S131-S144.
9. Sherif R, Segal B. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. Curr Opin Pulm Med 2010;16(3):242-250.
10. Meersseman W, Vandecasteele S, Wilmer A, Verbeken E, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:621-625.



## Infarto talámico bilateral secundario a oclusión de la arteria de Percherón

Galnares-Olalde JA<sup>1</sup>, León-Mayorga Y<sup>2</sup>, Halabe-Cherem J<sup>2</sup>, Rubalcava-Ortega J<sup>3</sup>, Alegría-Loyola MA<sup>4</sup>

### Resumen

La arteria de Percherón es una variante vascular que se caracteriza por una arteria tálamo-perforante dominante originada en el segmento P1 de la arteria cerebral posterior y se bifurca para irrigar a ambos tálamos en su porción paramedial. Su obstrucción se traduce en infartos talámicos bilaterales en el sitio paramedial. Se comunica el caso de un paciente de 85 años de edad con alteraciones en el estado de conciencia, con poca interacción con el medio y parálisis vertical de la mirada, al que se le realizó una resonancia magnética que evidenció infartos talámicos bilaterales. Las lesiones talámicas bilaterales son poco frecuentes. Los infartos talámicos representan 11% de los eventos vasculares y los bilaterales de 22 a 35% de los eventos vasculares talámicos; generalmente son de origen embólico y en raras ocasiones se asocian con hipoperfusión. La tríada típica incluye alteraciones del estado de conciencia, alteraciones de la memoria y parálisis vertical de la mirada. Aunque es una enfermedad infrecuente, es importante considerar la realización de estudios de imagen en pacientes con alteraciones del estado de conciencia que permitan descartar infartos talámicos como parte del diagnóstico diferencial.

**PALABRAS CLAVE:** Arteria cerebral posterior; infartos talámicos; accidente cerebral vascular.

Med Int Méx. 2018 January;34(1):157-161.

## Bilateral thalamic infarct secondary to Percheron's artery occlusion.

Galnares-Olalde JA<sup>1</sup>, León-Mayorga Y<sup>2</sup>, Halabe-Cherem J<sup>2</sup>, Rubalcava-Ortega J<sup>3</sup>, Alegría-Loyola MA<sup>4</sup>

### Abstract

The Percheron's artery is a vascular variant characterized by the presence of a dominant thalamic-perforating artery originated in the P1 segment of the posterior cerebral artery; it forks to irrigate both thalamus in its paramedial portion. Its obstruction results in bilateral thalamic infarcts in the paramedial site. This paper reports the case of an 85-year-old man evaluated for alterations in the state of consciousness, associated with little interaction with the envi-

<sup>1</sup> Médico residente de medicina interna.

<sup>2</sup> Internista.

<sup>3</sup> Médico radiólogo adscrito.

<sup>4</sup> Neurólogo adscrito al Centro neurológico. Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México.

**Recibido:** 9 de julio 2017

**Aceptado:** noviembre 2017

### Correspondencia

Dr. Javier Andrés Galnares Olalde

j\_galnareso@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Galnares-Olalde JA, León-Mayorga Y, Halabe-Cherem J, Rubalcava-Ortega J, Alegría-Loyola MA. Infarto talámico bilateral secundario a oclusión de la arteria de Percherón. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):157-161.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1531>

ronment and vertical paralysis of the gaze. MRI evidenced bilateral thalamic stroke. The presentation of bilateral thalamic lesions is rare. The thalamic infarcts represent 11% of the vascular events, and the bilateral events 22 to 35% of the thalamic vascular events; they usually have an embolic origin and they are rarely associated with hypoperfusion. The typical triad includes alterations of the state of consciousness, alterations of the memory and vertical paralysis of the gaze. Although this is an infrequent disease, it is important to consider the performance of imaging studies in patients with alterations of the state of consciousness that allow to discard thalamic infarctions as part of the differential diagnosis.

**KEYWORDS:** Posterior cerebral artery; Thalamic infarcts; Stroke.

## ANTECEDENTES

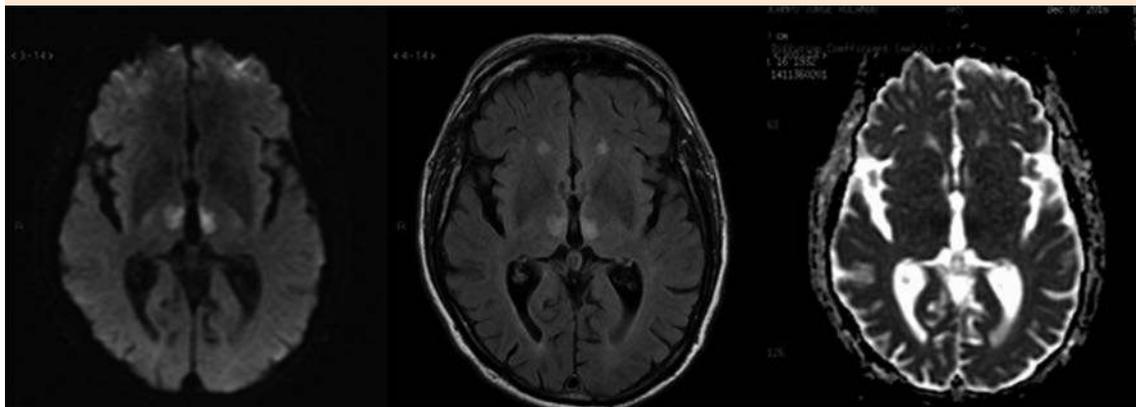
La arteria de Percherón es una variante vascular que se caracteriza por una arteria tálamo-perforante dominante originada en el segmento P1 de la arteria cerebral posterior y se bifurca para irrigar ambos tálamos en su porción paramedial. Su obstrucción, a pesar de su baja frecuencia, da lugar a infartos talámicos bilaterales con posible afectación mesencefálica.<sup>1</sup>

Los infartos talámicos representan 11% de los eventos cerebrales vasculares de tipo isquémico. El daño bilateral es extremadamente infrecuente y por lo general se asocia con variantes o defectos anatómicos, ocurre en 22 a 35% de los casos.<sup>2</sup> El tálamo y el mesencéfalo tienen irrigación compleja con gran número de arterias perforantes que proceden de la circulación cerebral anterior y posterior. La circulación anterior está dada por la arteria carótida interna, mientras que la circulación posterior está dada por el sistema vertebrobasilar. Respecto al tálamo, la porción anterior está irrigada por ramas de la arteria carótida interna, mientras que la porción medial, lateral y posterior, por el sistema vertebrobasilar.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 84 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y nefrectomía derecha por carcinoma de células claras sin complicaciones asociadas, quien acudió al servicio de urgencias por cuadro referido por los familiares al no poder despertarlo por la mañana, caracterizado por deterioro de la conciencia, somnolencia, poca interacción con el medio y diplopía. No tuvo cefalea, vértigo, caídas, síncope ni fiebre previamente. A la exploración física se encontró Glasgow de 9, inatención, somnolencia, isocoria, pupilas reactivas a la luz, con parálisis vertical de la mirada, sin déficit motor asociado, con exploración sensitiva no valorable, sin signos meníngeos. Se solicitaron estudios generales de laboratorio, que fueron normales y se realizó una resonancia magnética de cráneo sin contraste por antecedente de nefrectomía, donde se evidenció restricción en la difusión en la región talámica bilateral en el territorio de la arteria de Percherón (**Figura 1**).

Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia del estado de alerta y se realizaron estudios complementarios, entre ellos un



**Figura 1.** Secuencias axiales en difusión, FLAIR T2, CDA (coeficiente de difusión aparente). Se observan lesiones intraaxiales bitalámicas de características vasculares isquémicas en estadio agudo-subagudo temprano, en el territorio tálamo perforante de la arteria de Percherón.

ecocardiograma transtorácico que evidenció trombos intracavitarios y un doppler carotídeo y vertebral sin alteraciones en las velocidades o placas inestables. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico y atorvastatina. Durante la primera tarde de estancia hospitalaria el paciente tuvo mejoría en la interacción con el medio, obediendo órdenes y con adecuada orientación; sin embargo, tenía episodios de somnolencia.

El día siguiente se corroboraron por telemetría paroxismos de fibrilación auricular, por lo que se inició anticoagulación con enoxaparina a dosis terapéuticas. El paciente mostró mejoría progresiva del estado de alerta, con persistencia de la diplopía y, al ser revalorado neurológicamente, se encontraron alteraciones de la memoria anterógrada y parálisis vertical de la mirada. Se inició terapia de rehabilitación, con lo que el paciente tuvo mejoría significativa de la marcha y disminución de la diplopía asociada con parálisis vertical de la mirada, aunque con persistencia de episodios ocasionales de somnolencia. El paciente fue dado de alta una semana después del evento y al día de hoy solamente cursa con menor parálisis vertical de la mirada que duran-

te su estancia hospitalaria y alteraciones de la memoria anterógrada.

## DISCUSIÓN

Las lesiones talámicas bilaterales son poco frecuentes; los infartos talámicos representan 11% de los eventos vasculares y los bilaterales 22 a 35% de los eventos vasculares talámicos.<sup>4</sup> El tálamo se divide en diversos núcleos que tienen funciones de comunicación entre la corteza y el mesencéfalo, que se conocen por su localización como: núcleo anterior, mediano dorsal, de la línea media, centromedial, ventral anterior, ventral lateral, ventral posterior, lateral dorsomedial, lateral posterior, pulvinar, cuerpos geniculados lateral y medial; éstos son los más representativos.

Los núcleos pulvinar y lateral dorsomedial tienen principalmente funciones visuales. Los núcleos laterales ventral posterior y ventral posteromedial transmiten información somatosensorial. Asimismo, las señales motoras viajan a través de los núcleos ventrales laterales y ventrales anteriores. El núcleo medial dorsomedial contribuye al

control autonómico y las emociones. El tálamo también es responsable de regular la conciencia, el sueño y el estado de alerta.<sup>5</sup>

La tríada clásica de este síndrome incluye parálisis vertical de la mirada, deterioro del estado de conciencia (agitación, coma, somnolencia) y alteraciones de la memoria. La arteria basilar distal se bifurca en las arterias cerebrales posteriores bilaterales que suministran ramas al tálamo posterior, cuerpos geniculados y pedúnculo cerebral. La arteria basilar distal también suministra las arterias cerebelosas superiores, así como las ramas pontinas medias, paramedias y laterales. Cuando la arteria basilar se ocluye, típicamente hay infartos bilaterales del tálamo, de la arteria cerebral cerebelosa posterior y de los territorios pontinos posteriores.<sup>6,7</sup>

El infarto talámico bilateral es infrecuente debido a que la irrigación talámica está dada por ambas carótidas y por el sistema vertebrobasilar, por lo que tendrían que existir dos sitios de obstrucción simultáneos para dar lugar a un evento vascular cerebral concomitante. No obstante, en la irrigación talámica dada por la circulación vertebrobasilar, pueden existir variantes anatómicas en las que las porciones posteriores, mediales y laterales de ambos tálamos sean irrigadas por un mismo origen. Esta variante anatómica se conoce como arteria de Percherón, que es una arteria perforante que se origina de la arteria cerebral proximal posterior en su segmento P1, entre la arteria basilar y la arteria comunicante posterior. Existen tres subtipos de variantes de las arterias tálamo-perforantes (**Figura 2**), una de ellas es la arteria de Percherón que se ha reportado hasta en 30% de la población.<sup>8,9</sup>

*Tipo 1:* es el tipo más frecuente (50% de los casos), tiene su origen simétrico y bilateral ipsilateral. Con esta variante es infrecuente la manifestación de eventos isquémicos bilaterales

debido a que se requeriría obstrucción de dos arterias simultáneamente.

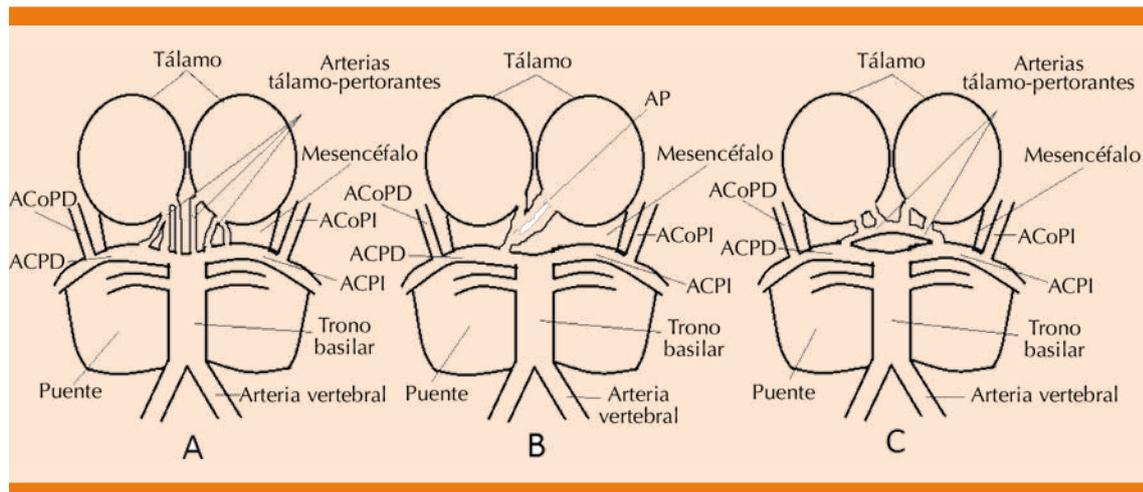
*Tipo 2 (arteria de Percherón):* es la segunda en frecuencia (45% de los casos). Su origen es asimétrico y las arterias para el tálamo derecho e izquierdo nacen de una misma arteria. Cuando existe obstrucción de la raíz de la arteria ocurren infartos talámicos bilaterales, por el origen común de la irrigación de ambos tálamos.

*Tipo 3:* representa 5% de los casos. Tienen disposición simétrica, en arcada, conectando ambas arterias cerebrales posteriores. Con esta variante se pueden producir solamente infartos talámicos bilaterales asociados con hipoperfusión.

Este caso resalta la importancia de buscar intencionadamente las variantes anatómicas mediante un estudio contrastado que permita la delimitación vascular, en pacientes con infartos talámicos bilaterales y deterioro súbito del estado de alerta. Es fundamental la valoración clínica completa para la detección de causas frecuentes de embolismo, como fibrilación auricular o trombos intracardiacos, por medio de la monitoreo por Holter o telemetría, así como la realización de un ecocardiograma transesofágico. La rehabilitación es el pilar fundamental para tratar las alteraciones de la memoria, la parálisis de la mirada y los trastornos del estado de conciencia. En nuestro caso el paciente recuperó funcionalidad, con mejoría de 50% tras la rehabilitación, como únicas secuelas a los seis meses quedó parálisis vertical residual de la mirada y alteraciones de la memoria anterógrada.

## CONCLUSIONES

Es fundamental considerar la existencia de un infarto talámico bilateral en pacientes con deterioro del estado de conciencia que no se atribuya a alteraciones farmacológicas o metabólicas, como parte del diagnóstico diferencial. Al ser la arteria de Percherón una variante infrecuente,



**Figura 2.** Clasificación de Percherón del aporte arterial paramedial talámico-mesencefálico. **A.** Tipo 1: origen simétrico bilateral de la arteria cerebral posterior izquierda con varias arterias perforantes. **B.** Tipo 2 o arteria de Percherón: irrigación bilateral procedente de una arteria única, sin preferencia derecha o izquierda. **C.** Tipo 3: disposición simétrica que forma un arco que conecta ambas arterias cerebrales posteriores.

AP: arteria de Percherón; ACPD: arteria cerebral posterior derecha; ACPI: arteria cerebral posterior izquierda; ACoPD: arteria comunicante posterior derecha; ACoPI: arteria comunicante posterior izquierda.

es importante valorar por medio de estudios de imagen su existencia, de manera que pueda ofrecerse el tratamiento adecuado para la recuperación de la funcionalidad del paciente a través de rehabilitación física y profilaxis secundaria, además de identificar la causa.

## REFERENCIAS

1. Jumean K, Abu A, Awni M, et al. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with a patent foramen ovale. *J Nat Sci Biol Med.* 2016 Jan-Jun; 7(1):109-112.
2. Krampla W, Schmidbauer B, Hruby W. Ischaemic stroke of the artery of Percheron. *Eur Radiol* 2008; 18:192-194.
3. Schmähmann J. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003; 34(9):2264-2278.
4. Cassouret G, Prunet B, Sbardella F, Bordes J, et al. Ischemic stroke of the artery of Percheron with normal initial MRI: A case report. *Case Report Med* 2010; 2010:425734.
5. Khanna PC, Iyer RS, Chaturvedi A, Thapa MM, Chaturvedi A, Ishak GE, Shaw DW. Imaging bithalamic pathology in the pediatric brain: demystifying a diagnostic conundrum. *Am J Roentgenol* 2011 Dec; 197(6):1449-59.
6. Teoh HL, Ahmad A, Yeo LL, Hsu E, Chan BP, Sharma VK. Bilateral thalamic infarctions due to occlusion of artery of Percheron. *J Neurological Sci* 2010 Jun 15; 293(1-2):110-1.
7. Guy E, Lee J. Bilateral thalamic infarcts due to occlusion of the Artery of Percheron and discussion of the differential diagnosis of bilateral thalamic lesions. *J Radiol Case Rep* 2013 Jul; 7(7):7-14.
8. Vela S, Sanchez A. Síndrome de Percheron: lesiones talámicas bilaterales. *Sanid Militar* 2014; 70(1):30-32.
9. Percheron G. Arteries of the human thalamus: II. Arteries and paramedian thalamic territory of the communicating basilar artery. *Rev Neurol* 1976; 132(5):309-324.



## Horacio Jinich

Lifshitz A

El pasado 27 de diciembre a las 20:30 horas falleció el Dr. Horacio Jinich a los 94 años de edad en la ciudad de San Diego, California, Estados Unidos, donde radicaba desde hacía varios años. Murió rodeado por su familia, quienes al tener indicios de su próximo fin se trasladaron para estar cerca de él.

El legado de Horacio Jinich no es sólo su imagen del médico ideal, auténticamente preocupado por sus pacientes y sus discípulos, permanentemente actualizado durante sus muchos años de ejercicio clínico, humanista, sabio y bondadoso; con eso hubiera bastado para dejar huella. Pero además, dejó obra escrita que también lo hace trascender y una legión de alumnos y admiradores que van a perpetuar su nombre.

Su formación en la licenciatura fue en la UNAM; se especializó en Medicina Interna en el Instituto de Nutrición y después en Gastroenterología en la Universidad de Cornell, Nueva York. Nunca dejó de lado la visión del paciente como un todo y fue de los primeros en hacer hincapié en los aspectos psicológicos de las enfermedades somáticas.

Sus pacientes le tenían auténtica veneración al grado que las dos veces que se estableció en el extranjero pagaban el viaje para ir a verlo. Mucho tiempo también estuvo dando consulta en México, aunque vivía en el extranjero; algún colega le prestaba un consultorio y venía más o menos una vez por mes a atender a algunos pacientes a los que citaba con tiempo. Viajaba vía Tijuana y se alojaba en un hotel de la colonia Roma.

Secretario. Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

### Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz  
alifshitzg@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. Horacio Jinich. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):162-163.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1940>



En dos ocasiones consideré la posibilidad de radicar en Estados Unidos; la primera vez se contrató como profesor de la Universidad de Emory en Atlanta, Georgia, de donde regresó para restablecerse en México; la segunda, que fue la definitiva, se colocó como Profesor de Medicina de la Universidad del Sur de California en San Diego (USCSD). Antes de irse esta segunda vez (y podría ser que también en la primera) decidió no dejar desamparados a sus pacientes mexicanos, sino que los encargó a varios médicos en los que tenía confianza. A mí me encargó algunos, tal vez porque les podría ser accesible mi consultorio. Allí fue donde lo conocí personalmente porque me mandó llamar y me entrevistó, seguramente por no dejar a sus queridos pacientes con cualquier médico. Desde entonces sigo atendiendo algunos pacientes del Dr. Jinich y aunque he hecho mi esfuerzo, no he logrado hacer que lo olviden y en cuanto tenían oportunidad lo consultaban.

Otros contactos que tuve con él fueron a propósito de algunos escritos míos sobre los que me hacía generosos comentarios y críticas. Pero la mayor distinción fue cuando me pidió que continuara con la publicación de las siguientes ediciones de su libro (ya casi clásico) “Síntomas y signos cardinales de las enfermedades”, que es texto de algunas universidades para la asignatura de propedéutica y fisiopatología. Aunque él había escrito sin ayuda las cinco primeras ediciones, ya se sentía cansado y no quería que dejara de publicarse. Yo sí tuve que recurrir a la ayuda de algunos colegas (Manuel Ramiro y Alberto García Mangas, este último también fallecido recientemente) y llegamos a los siguientes acuerdos: el libro seguiría llamándose

“Síntomas y signos cardinales de las enfermedades de Jinich”; respetaríamos lo esencial de las ediciones anteriores, sólo actualizándolas y las regalías serían para el Dr. Jinich. Bajo este plan aparecieron las ediciones 6 y 7, pero él nunca se desentendió: nos enviaba párrafos actualizados para que los incluyéramos en el texto y nos hacía diversas observaciones.

Pero las aportaciones literarias y editoriales de Jinich van más allá de este texto: coordinó un libro de Medicina Interna de la Academia Nacional de Medicina que después se intentó reeditar sin éxito; también para la Academia tiene “El paciente y su médico”. Aportó escritos filosóficos y de narrativa médica que siguen siendo citados. Uno de los primeros libros fue “El paciente icterico” un didáctico texto que, confieso, me permitió obtener una mención honorífica en mi examen profesional de la Facultad de Medicina de la UNAM porque sin haber leído nada más tuve la fortuna de que tocara ese tema y les causé muy buena impresión a los jurados simplemente explicando el texto que era muy fácil de entender.

Pero Horacio Jinich hizo muchas cosas más, muchas de las cuales desconozco. Erudito, amante de las artes, amigo de pintores, médico de figuras históricas. Promovió el expediente clínico orientado por problemas cuando era una novedad y algunos de sus preceptos se conservan en ciertos hospitales. Fue asesor del IMSS, pero nunca quiso ocupar una posición política o administrativa de alto nivel.

En fin, que ha muerto uno de los gigantes de la medicina mexicana que todavía existían.



## J Enrique Cruz A

**Arnoldo Kraus**

***Morir antes de morir***

Taurus. México 2015

A partir del poema “La muerte detenida” del mismo autor, se fracciona y desarrolla de manera magistral la vivencia de la enfermedad de Alzheimer desde la vivencia de los familiares, en este caso, desde la vivencia del mismo autor respecto a sus padres.

A manera de ensayo, se trata de un escrito profundamente reflexivo, en el que a pesar de plasmar de manera inicial la vivencia del hijo de un afectado por la enfermedad de Alzheimer, no es posible desligarla, aunque sea de manera fugaz, de la vivencia del mismo enfermo que a manera de episodios de lucidez, manifiesta la angustia de irse perdiendo. Tales reflexiones llevan a analizar, desde un punto de vista humanista, la vida, la muerte, la eutanasia, la justicia, la memoria, el tiempo, el dolor, el encarnizamiento terapéutico, la relación médico-paciente, la dignidad humana, entre otros.

El texto se acompaña de ideogramas ampliamente pertinentes e ilustrativos de Manuel Felguérez, que complementan la lectura y nos ayudan a seguir la reflexión de los temas tratados.

Definitivamente se trata de un texto doloroso, profundamente reflexivo, que nos confronta con el dolor propio y de los seres queridos, nos pone frente a frente con la muerte, donde, en ocasiones, nos hará verla como una aliada y no necesariamente como aquel destino final del cual se huye a toda costa.

Considero una lectura ampliamente recomendable, si no es que obligada, que nos ayudará a examinar nuestra capacidad de empatía, de sensibilidad, de comprensión, de amistad, de confianza, que como médicos estamos obligados a tener y desarrollar para otorgar la mejor atención médica posible, ponderando de manera adecuada la problemática social de nuestro medio por encima de la problemática biológica de las enfermedades.

## Marcelo Páramo-Díaz

**Alberto Lifshitz**

***Los fracasos de la medicina y otros ensayos***

Palabras y Plumas. México 2017

Antes de abordar el contenido del libro me voy a permitir dedicar un momento a comentar el pró-

logo firmado por la Doctora en Letras Dabbah, en el que demuestra, además de su alta calidad literaria, conocimientos deontológicos de la medicina y vivencias cotidianas como esposa de un médico íntegro, entendiéndolo por integridad al que se dedica no sólo a la práctica profesional,



sino a educar, informar, comunicar experiencias, enseñar y convencer y si no se puede todo lo anterior, a consolar, es decir: “espíritu de servicio y humanismo”. En el prólogo se explica que el título del libro es muy fuerte, agresivo, pesado y hasta culposo y, por tanto, injusto, pero muy atractivo. Su contenido no debe interpretarse como disculpa o justificación de los desenlaces fatales o hechos accidentales o incidentales de la medicina; se puede hablar de fracaso de una obra teatral o de un programa político, pero no de la medicina como tal.

No acostumbro enaltecer a quien no lo merece, ni tampoco pertenezco a ningún club de elogios mutuos; es más, en varias ocasiones me he buscado problemas al comentar oficialmente trabajos académicos, al señalar errores, falsedades o denunciar plagios. En esta ocasión, no me queda más remedio que felicitar calurosamente al Dr. Lifshitz y alabar su obra, puesto que me empeñé en encontrar errores, fallas, omisiones, ideas poco claras o discrepancias con el autor y nunca lo logré. Fracasé. Me explico, cuando alguien lee a editorialistas en los periódicos y le gustan, es por que está de acuerdo con las ideas expresadas; de igual manera, el texto del libro no solamente me agradó, sino que estoy absolutamente de acuerdo en sus conceptos, coincido en todo. La obra tiene claridad, sinceridad, señalamientos directos y acusaciones, que deben interpretarse como llamadas de atención a la profesión, que no son incidentales ni una simple recopilación de hechos, son experiencias, que claramente distinguen el fracaso del error.

En un momento pensé que el Dr. Lifshitz se había aliado al grupo literario de detractores de la medicina, como lo fueron Moliere en su tiempo o Iván Illich en su “Némesis Médica”, de la que, desde luego, no recomiendo su lectura, porque entrarían ustedes en cólera; sin embargo, sí sugiero la lectura de su crítica resumida, escrita por Valentina Borsomans, que pueden

encontrar fácilmente en la página web de “El rincón del vago”, con objeto de enterarse de la personalidad de ese autor, no médico, y sobre todo por las coincidencias que paradójicamente tiene en algunos conceptos con el Dr. Lifshitz, teniendo en cuenta el contexto histórico de esa obra publicada a principios del decenio de 1970 y vigentes casi 50 años después. Recordemos que el término “Némesis” en la mitología griega significaba “la venganza de los dioses contra la soberbia, la arrogancia y los transgresores de la ley”. También podría mencionarse en este grupo de detractores el vulgar libro de Edgar Berman, titulado “El estetoscopio de oro macizo”; afortunadamente para mí, en seguida comprendí el objetivo del Dr. Lifshitz, que es señalar y detallar la complejidad de la práctica médica e inclusive de la educación del médico, para explicar sus fracasos. No fracasos de la medicina, que sí los hay por supuesto, pero son particularmente en la investigación, en la tecnología, en la salud pública, etc.; los supuestos fracasos del médico son directamente proporcionales a los objetivos y las metas que se proponga, pero considero que la medicina misma nunca ha fracasado.

En un principio no comprendí las cuatro divisiones de la obra, que son: “Sólo fracasa el que lo intenta”, “Complejidades del arte”, “La influencia de los demás” y, por último, “Prospectos”, pero avanzando en la lectura, lo entendí e interpreté como un toque personal del autor.

Los propósitos fundamentales de la medicina son, en términos generales, procurar una mejor calidad de vida, atenuar el dolor, disminuir la incapacidad, prologar la vida –siempre y cuando sea de buena calidad y en cuanto sea posible–. Como dice el texto, debemos tener en cuenta que sólo se puede curar en forma definitiva un número reducido de enfermedades: se curan las enfermedades infecciosas y parasitarias y no todos los traumatismos, el resto, especialmente las enfermedades crónicas, acaso se pueden

controlar, sobre todo los problemas hereditarios, genéticos, degenerativos y por supuesto los idiosincráticos. No lograr curar no puede considerarse un fracaso; además, el éxito o el fracaso en la práctica de la medicina dependen no solamente de ser un buen médico, sino de factores del entorno, como políticos, económicos y ambientales.

Cuando se refiere a la medicina basada en evidencia, lo hace con cuestionamientos que yo siempre he apoyado, puesto que desde un principio consideré este tema una utopía, ya que el empirismo en el arte de curar es válido si no hace daño.

Esta obra la deberían leer todos los médicos dedicados a la profesión. Considero que está especialmente dedicada a los educadores médicos. También sería recomendable que lo leyera la sociedad civil, como la llaman los políticos, para que conozcan los límites de la medicina y los problemas y obstáculos que enfrenta el médico; que se enteren de nuestras limitaciones, de que hacemos autocrítica y de la gran consideración que tenemos para con los pacientes. Sería mucho pedir que lo leyeran directivos, administradores y empresarios relacionados con la medicina. Es una llamada de atención al arte de curar y, por tanto, sería muy útil que, como cultura general, lo leyeran también los odontólogos, quiroprácticos y demás personas dedicadas a procurar la salud.

La obra contiene, no sólo tiene, ideas y reflexiones personales, sino que lo documenta y apoya con una bibliografía de 117 citas; de ahí se desprende el dicho de que el médico que sólo sabe de medicina, ni de medicina sabe, o yo sólo sé de medicina y ni de eso estoy seguro. Las numerosas citas bibliográficas son propias de un erudito. La numerosa bibliografía es un reconocimiento al autor por su dedicación a la lectura. Llama la atención que sólo excepcionalmente

cita a autores latinos, lo que no puedo calificar de omisión, sino una preferencia a los autores anglosajones; me permito comentar que existe numerosa bibliografía de autores latinos sobre los diferentes temas que trata la obra, entre los cuales se encuentran españoles, desde Servet hasta Marañón, o franceses como Laenec, Charcot, Dupuytren, Laverán y el muy conocido por mí, Leriche. Cita a William Osler en numerosas ocasiones, como prototipo del médico clínico, como lo fue Ambroise Paré en la cirugía, todavía en tiempos empíricos.

En la actualidad es difícil encontrar médicos en que coincidan rectitud, empatía, preparación, criterio y experiencia.

Los laboratorios químico-farmacéuticos propician la búsqueda de medicamentos que se consuman por tiempo indefinido en enfermedades crónicas, como las que menciona el autor en varias ocasiones, la diabetes y la hipertensión arterial.

Destacan en el texto, términos como:

1. Medicalización: entre menos medicamentos, mejor, es antiterapéutico y costoso; antiguamente los medicamentos no aliviaban, pero tampoco hacían daño o tenían efectos secundarios.
2. Clinimetría.
3. Iatrotropismo, que se explica como búsqueda del médico.

En uno de sus apartados profundiza en el tema de la iatrogenia e inclusive explica un término para mí desconocido: "comiogenia", que se define como el daño ocasionado por el personal médico, sanitario o administrativo de la salud.

Vivimos una época de emancipación de los pacientes; enfrentamos el problema de seleccionar un tratamiento entre varias opciones, lo que se



soluciona reflexionando “cómo tratarías tú a un ser querido, o qué opción escogerías para un ser querido”. Señala que la práctica de la medicina es la actividad mas regulada –diría yo sobrerregulada– y los derechos del paciente se convierten en amenazas o venganza más que en justicia, que dan lugar a excesos de demandas, cada vez más frecuentes y la denuncia entre pares es cada vez más común; es más, yo la he practicado, me lo puedo permitir a mi edad profesional, especialmente cuando el médico actúa con mala fe evidente o comete errores obvios; la ignorancia puede soslayarse, porque el médico mal preparado es víctima del sistema. Hay que tener valor y aprender a decir “no sé”.

Infiero que la obra va dirigida principalmente a los educadores, puesto que además de haber un capítulo prácticamente dirigido a la educación médica, quizá haya aprovechado esta oportunidad, para presentarla en un congreso de educación médica. El ensayo titulado “El artificio del diagnóstico” me hizo recordar un libro escrito por el maestro Ruy Pérez Tamayo, titulado “Enfermedades viejas y enfermedades nuevas”, el cual recomiendo ampliamente. En la actualidad se escucha hasta con cierto orgullo decir a un paciente “tengo fibromialgia”, también el llamado “síndrome de fatiga crónica” y yo me pregunto ¿qué es eso? ¿quién lo inventó? puesto que no tiene ninguna de las características de enfermedad o síndrome, pero se cita en numerosos artículos, por que sí existe, yo lo padezco y necesito saber cómo se cura.

Me sorprendió la línea que habla de un heurístico cognitivo que propicia sesgos, como el llamado anclaje y ajuste. Difícil de explicar, pero el autor lo desmenuza fácilmente mencionando que es una presunción del médico ante sus familiares y amigos.

En el capítulo dedicado al pronóstico señala que los médicos suelen ser evasivos y quisquillosos.

Comento que es muy frecuente escuchar “pronóstico reservado” y en cirugía “esperaremos las próximas 72 horas” y el reporte generalizado en los hospitales es la palabra “estable”. Se entiende que hacer pronósticos es difícil, pero no deja de ser una obligación y en ninguna asignatura se enseña a hacer pronósticos porque siempre son individuales o se apoyan en la estadística o en la probabilidad subjetiva. Yo pienso que hacer pronósticos se aprende con la experiencia y con el tutelaje, pero es muy importante, no sólo para el paciente sino para sus familiares, quizá es más importante que el diagnóstico mismo.

Todos hemos enfrentado al paciente desobediente o indisciplinado, yo en lo personal he sido drástico al decirle a un enfermo “si no deja de fumar, no vuelva a verme”, también “no lo opero si no baja de peso”, sin considerar que el paciente en la actualidad tiene muy presentes sus derechos y su autonomía, que antiguamente no se reconocían, puesto que la autoridad y la palabra del médico eran indiscutibles, nadie se atrevía a preguntar por qué o para qué. Además, existen numerosas consultas de pacientes que buscan a un médico que les diga lo que quieren oír.

En la lectura del libro llaman la atención las numerosas ocasiones en que se menciona el factor económico del paciente o del sistema; éste es un problema que siempre hemos enfrentado en la práctica médica, pero se ha agudizado en los últimos 20 años; lo primero que recortan los gobiernos en el presupuesto es la salud y la educación.

En uno de los capítulos, el Dr. Lifshitz menciona que en México la ciudadanía tiene derecho a la salud; no es cierto, a lo que tiene derecho constitucional es a la atención médica, puesto que la salud no se obtiene por decreto. La salud es obligatoria sólo en los países totalitarios; esto lo observé personalmente en Cuba, donde se privi-

legia la medicina preventiva para evitar costos en el tratamiento y tiene objetivos de control político. Presencié un hecho: “el día 5 del presente mes toda la población deberá revisarse los pies después del baño y si encuentra alguna lesión, debe informarlo inmediatamente a su jefe de manzana o al centro de salud que le corresponda; si no lo hace, será sancionado tanto el paciente como sus familiares”. Si a eso agregamos que la población no puede cambiar su lugar de residencia sin la autorización del gobierno, los controles sanitarios en la isla casi son perfectos.

Debo reconocer que varios conceptos que tiene la obra los fui aprendiendo sobre la marcha. Este libro debería haberlo leído hace 40 años y me hubiera evitado muchos problemas; es un libro que debe tenerse en la mesa de noche para consultarlo frecuentemente, leerlo, releerlo y disfrutarlo, recordar sus conceptos y tenerlos presentes y si es posible, aprenderlos.

El autor señala con vehemencia que la relación médico-paciente sigue siendo vigente, sin embargo, la cibernética la ha modificado y he escuchado que en un futuro desaparecerá; es posible que para ese entonces, la población en general esté preparada para ese trascendental cambio; no puedo decir ya lo veremos, sino ya lo verán las siguientes generaciones. Es tan importante la relación médico-paciente, que la subjetividad, la confianza y el humanismo son lo que han hecho subsistir a la homeopatía y muy probablemente a la quiropráctica y a la acupuntura. Recomiendo leer el estudio que se realizó en Alemania con motivo de su reunificación, en que se confrontó la homeopatía de la Alemania Oriental con la medicina científica de la Alemania Occidental; ese estudio es muy interesante y objetivo, puesto que triunfó la medicina homeopática en las enfermedades psicosomáticas. De este estudio se derivaron numerosas investigaciones sociales, químicas y moleculares, cuyos resultados son contundentes.

Me llaman la atención los párrafos dedicados a la supremacía de lo natural y su deformación ante lo artificial; filosofía pura que podría ser objeto de un programa de radio o televisión, puesto que es de interés público.

Casi al final del texto encontré algunos supuestos fracasos al leer que no se han logrado hasta el momento estrategias exitosas para tratar las enfermedades crónicas, especialmente las relacionadas con el incremento de la esperanza de vida, que va en aumento en todo el mundo y hay algunas que son verdaderas epidemias, como la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad de Alzheimer. La esperanza de vida se ha duplicado en los últimos 100 años por muchos factores no sólo médicos, sino debido a la sanidad, como el agua potable, el drenaje, el manejo de desechos y las vacunas: pienso que siempre habrá una causa de muerte y si se ponen en práctica programas para evitarla y se tiene éxito, aparecerá otra.

Respecto al estereotipo del médico, hay que mencionar la frase del torero Cagancho: “para ser torero, lo primero que se necesita es parecerlo”, asimismo, para ser médico, lo primero que se necesita es parecerlo. Esto se refiere, por ejemplo, a la apariencia del Dr. House, que ha sido muy popular en los últimos 15 o 20 años y atinadamente mencionado por el autor. Yo he tenido oportunidad de verlo en Estados Unidos y en Europa; no parecen médicos, ni inspiran respeto ni confianza.

En el gran capítulo dedicado a la prevención, nos hacemos la pregunta ¿Qué padecimientos se pueden prevenir? Por supuesto las infecciones a través de las vacunas, los traumatismos con educación doméstica y vial y con la debida preparación del deportista; pero por ejemplo, ¿se puede prevenir la diabetes? Pues solamente esterilizando a los diabéticos.



En la última parte del texto, que el Dr. Lifshitz denomina “prospectos”, debo confesar que tuve que recurrir a una enciclopedia, para interpretar correctamente lo que el autor quiere decir y encontré: compendio, consideraciones, instructivo; me quedo con esta última definición: instructivo.

Para terminar, menciono tres conclusiones:

1. Considero a esta obra un libro de época, que quizá pierda vigencia en un futuro, pero sus conceptos quedarán para la historia. No faltarán críticos, sobre todo entre algunos médicos *millennials*, que entienden a la medicina como técnica deshumanizada y no la entienden como arte.

2. Después de leer el libro hacemos un examen de conciencia: ¿somos buenos médicos?, ¿cumplimos bien, regular o mal nuestro deber como médicos?
3. El médico casi tiene la obligación de escribir o por lo menos intentarlo, no importa el tema, es divertido, entretenido y reflexivo. Además *verba volant, scriptum manent*, es decir, “las palabras vuelan, lo escrito permanece”.

El epílogo del libro es un poema, cito: “El paciente es autor, lector, doliente, inspiración y musa, objetivo y blanco, evaluador y retroinformador, que nos da oportunidad de profundizar en el alma de las personas, matizadas por la enfermedad”.

## Manuel Ramiro H

**Mario Vargas Llosa**

***Conversación en Princeton con Rubén Gallo***

Alfaguara. México 2017

El más reciente libro de Vargas Llosa en el que se publican las conversaciones con Rubén Gallo durante una estancia en Princeton. Rubén Gallo es un escritor mexicano que ocupa una cátedra de literatura hispanoamericana, ha publicado varios libros, la mayor parte ensayos de literatura.

Es un libro muy interesante; Gallo consigue extraer conceptos muy valiosos de Vargas Llosa. La primera parte trata sobre la novela, así en general y se emiten conceptos muy valiosos, que si bien

ya han sido expresados en algunas otras obras, aquí se resumen de manera concisa y magistral.

Son comentadas muy claramente la relación con el *boom* latinoamericano y la revolución cubana. También temas tratados en algún otro sitio, pero que aquí consiguen una claridad extraordinaria en una síntesis muy clara. Lo mismo hace con la relación entre periodismo y literatura y cómo pueden convivir e incluso enriquecerse mutuamente, siendo géneros diferentes; desde luego, Vargas Llosa lo ha conseguido a lo largo de todos estos años, publica un artículo periodístico de manera semanal, al mismo tiempo que lograba grandes obras literarias, pero además periódicamente

camente ha reunido algunos de los artículos periodísticos y los ha publicado como libros, lo que ha permitido conservarlos y además han tenido éxito.

Una parte central de *Conversación en Princeton con Rubén Gallo* es la realización de *Conversación en la Catedral*; comenta la enorme dificultad para su realización, el poco satisfactorio recibimiento que tuvo inicialmente y cómo ha ido creciendo hasta establecerse, en opinión de Vargas Llosa, como su obra más importante. También nos dice cómo al escribirla tenía una visión muy pesimista del Perú, lo que ha ido cambiando, lo que queda reflejado en obras más recientes, en donde existe una visión más esperanzadora, como en el *Héroe discreto* y *Cinco esquinas*.

Me parecieron particularmente interesantes los comentarios sobre *Historia de Mayta*, nos aclara que en ella trata de reconstruir la historia de un viejo revolucionario de izquierda, fracasado y que muere antes de alcanzar sus ideales. En esa obra aparece Lituma como sargento y reaparece en *Lituma en los Andes*, es un personaje absolutamente ficticio; dice Vargas Llosa que periódicamente reaparece y se pone a su servicio en varias de sus obras, un deleite ver cómo desentraña algunas de sus obras. Lo mismo hace con la *Fiesta del chivo* y más claramente con *El pez en el agua*, que contiene una buena parte de su biografía, cuando menos en uno de sus momentos trascendentes.

A una amiga le regalé por las fiestas este libro y me ha recomendado varios de Rubén Gallo, de ser posible se los comentaré pronto.

#### 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.



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. **Transmisión 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)

# Evipress®



## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:  
Clorhidrato de Lercanidipino 10 mg  
Excipiente ctp 1 tableta

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de leve a moderada.

## CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, insuficiencia renal o hepática severa o durante el primer mes tras un infarto al miocardio.

## PRECAUCIONES GENERALES.

Pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, patología del seno cardíaco sin marcapaso y enfermedad isquémica coronaria. Es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo se recomienda precaución.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No se administre durante el embarazo ni la lactancia.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Por su acción vasodilatadora los efectos más frecuentemente encontrados han sido rubor, edema periférico, palpitaciones, taquicardia, cefalea, mareos y astenia. También se ha reportado fatiga, dispepsia, náusea, vómito, epigastralgia, diarrea, poliuria, erupción cutánea, somnolencia y mialgia, algún caso raro de hipotensión e hiperplasia gingival.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Se recomienda precaución con medicamentos que se metabolizan en el citocromo p-450 3A4 ( ketoconazol, itraconazol, eritromicina carbamacepina, terfenadina, astemizol, ciclosporina, betabloqueadores, etc.), ya que puede incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de Lercanidipino. Los pacientes tratados con digoxina deben ser observados para controlar los signos de toxicidad de la misma. La administración con anticonvulsivos puede reducir el efecto antihipertensivo de Lercanidipino. El alcohol y el jugo de toronja pueden potenciar el efecto hipotensor de Lercanidipino.

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

Hasta el momento no se han encontrado datos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad; sin embargo, a dosis altas (12 mg/Kg/día) indujo en ratas pérdida pre y postimplantación, retraso en el desarrollo fetal y durante el parto produjo distocia.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 1 tableta de 10 mg al día 15 minutos antes de las comidas, pudiendo incrementar a 20 mg dependiendo de la respuesta individual. El aumento de la dosis debe ser gradual ya que para manifestarse el efecto antihipertensivo máximo deben transcurrir dos semanas. En ancianos no se requiere ajuste de la dosis. No hay experiencia en niños.

## MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

Hasta el momento no se ha presentado; sin embargo, se recomienda apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina IV para la bradicardia y vigilancia de 24 horas.

## PRESENTACIONES

Caja con 10 y 30 tabletas de 10 mg

## RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

## LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos

Su venta requiere receta médica

No se deje al alcance de los niños

Hecho en México por:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey 221

Celaya, Gto. 38137

No. de Reg. 339M2005 SSA IV

No de autorización IPPR: GEAR-05330060101259/R2005.

No. de entrada: 173300202C5637

EVIP-01A-17

# NUEVO



## neocholal-s

Complejo silibina + fosfatidilcolina  
Cápsulas de gelatina blanda

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Sillmarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina

(80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 – 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Coadyuvante en los

padecimientos que cursan con hepatitis aguda y

crónica. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a

los componentes de la fórmula, pacientes con

hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepresi-

vos (Inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y

Metrodinazol. PRECAUCIONES GENERALES. Ninguna.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA

LACTANCIA. No se use durante el embarazo y

lactancia. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha

observado un posible efecto laxante y otras afecciones

gastrointestinales como distensión abdominal,

náusea. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE

OTRO GÉNERO. La administración concomitante de

silibina y metronidazol acelera significativamente la

depuración de metronidazol al inducir la

p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y

SOBRE LA FERTILIDAD. Ninguna reportada a la fecha.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. Vía de adminis-

tración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs

dependiendo de la severidad del caso. MANIFESTACIONES

Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O

INGESTA ACCIDENTAL. No hay información con

respecto a sobredosificación en seres humanos.

PRESENTACIÓN. Caja con 14, 28 o 42 cápsulas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN. Literatura exclusiva para

médicos. No se deje al alcance de los niños. Reporte

las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx LABORATORIO

Hecho en México por: Gelpharma, S.A. de C.V. Av.

Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology

Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicio-

nado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan

No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg.

Coyoacán, D.F. México. REGISTRO Reg. No. 026P2015

SSA IV IPP No. 153300C060034 ® Marca Registrada

Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, et al. Nanotech-

nology: an effective tool for enhancing bioavailability

and bioactivity of phytomedicine. Asian Pac J Trop

Biomed 2014; 4 (Suppl 1): S1-S7

2. IPPA.

3. Kidd P, Head K. A Review of the Bioavailability and

Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-

Phosphatidylcholine Complex (Silyphos®). Alternative

Medicine Review 2005; 10 (3): 193-203.



Senosiain®

1937 85 2017  
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA  
Italmex  
FARMACIA

## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica.....	100 mg
Excipiente cbp.....	1 tableta

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

## PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S® nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S® deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopía, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

## PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivos y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

## MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopía, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares son comunes.

También hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, incoherencia, somnolencia y alucinaciones. En algunos pacientes se presentan neuropatías periféricas.

Se recomienda asistencia respiratoria y circulatoria y medidas de soporte; en casos de sobredosis agudas se puede considerar el uso de otros fármacos depresores del SNC, inclusive el alcohol.

## PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

## LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

## LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

## REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006



## BIBLIOGRAFÍA:

<sup>1</sup> Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

<sup>2</sup> Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

<sup>3</sup> Flórez, J, Armijo, JA, Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilepticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511

# 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 aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

**PRECAUCIONES GENERALES** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS 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 ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

## LABORATORIO

Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023AI0162. ® Marca Registrada.

**Referencia:** 1. Carducci M, et al. Bacteriologic study and clinic observations about the use of flosstimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin* 7er 1988; Vol. LXVIII(11).

Aviso de Publicidad No.

173300202C0779

143300202C5974



# Gantena®



## Gantena

Tabletas. Hipocolesteremiante. Rosuvastatina

**Forma farmacéutica y formulación:** Cada tableta contiene: Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.p.p. 1 tableta. Rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.p.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** Gantena está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertriglicidemia aislada (incluyendo Fredrickson Tipo IIIa, IIIb y IV) e hipercolesterolemia familiar heterocigótica), como coadyuvante cuando sea adecuada la respuesta a la dieta y al ejercicio. Gantena reduce el colesterol-LDL (C-LDL) elevado, colesterol y triglicéidos totales y aumenta al colesterol-HDL (C-HDL). Gantena disminuye también ApoB, colesterol-no HDL, colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL, ApoB/ApoA-1 e incrementa la ApoA-1. **Contraindicaciones:** Gantena está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula, enfermedad hepática activa, embarazo, lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados. **Precauciones generales:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Gantena debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan una historia de enfermedad hepática, miopía no complicada y miopía en pacientes tratados con Gantena 10-40 mg. Deben medirse los niveles de CK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugerente de miopía. La administración de Gantena debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ( $> 10 \times$  ULN) o si se diagnostica o sospecha miopía, se ha observado mayor incidencia de miopías y miopía en pacientes que han recibido otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, incluyendo gemfibrozil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos. Gantena debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición sería aguda sugerente de miopía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y electrolíticas o convulsiones no controladas). **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se administre durante el embarazo y la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** Gantena es generalmente bien tolerado. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas tiende a aumentar con dosis mayores. Los eventos adversos observados son leves y transitorios. Comunes ( $> 1/100 < 1/10$ ): cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náuseas, dolor abdominal. Raras ( $> 1/10,000 < 1/1,000$ ): miopía. Se han reportado casos raros de rabdomiólisis en sujetos que recibieron rosuvastatina 80 mg en estudios de investigación clínica, los cuales se asocian ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al suspender la terapia. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Warfarina: la farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con Gantena. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de Gantena y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con Gantena o después de un ajuste de la dosis. Ciclosporina: la coadministración de Gantena con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el ABC en estado estable de rosuvastatina aumentó hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis. Para el rango de dosis de Gantena de 10-40 mg no se recomienda esta combinación. Gemfibrozil: el uso concomitante de Gantena y gemfibrozil dio como resultado un aumento de 2 veces en C<sub>max</sub> y ABC de rosuvastatina. Los pacientes que reciben esta combinación deben iniciar la terapia con Gantena 10 mg una vez al día y no deben exceder una dosis de 20 mg una vez al día. Anticácidos: La administración simultánea de Gantena con una suspensión antiácida que contenga hidróxido de aluminio y magnesio dio como resultado una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina aproximadamente 50%. Este efecto se mitigó cuando el antiácido se administró 2 horas después de Gantena. Enzimas del citocromo P450: los datos in vitro e in vivo indican que la rosuvastatina no tiene interacciones con el citocromo P450 clínicamente significativas. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. **Dosis y vía de administración:** Se recomienda Gantena en un rango de dosis de 10 - 40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 semanas. Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), hipercolesterolemia familiar homocigótica puede considerarse una dosis inicial de 20 mg. Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de Gantena no debe exceder de 10 mg al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa deben iniciar una terapia con Gantena de 10 mg. Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina, por lo que debe valorar cuidadosamente el uso de dosis mayores de 10 mg. La experiencia en niños es limitada (8 años de edad en adelante), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. **Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental:** Hasta el momento no se ha reportado, sin embargo debe tratarse al paciente de manera sintomática y medidas generales. **Presentaciones:** Caja con 30 tabletas de 10 mg. Caja con 30 tabletas de 20 mg. **Legendas de protección:** No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. Hecho en México por: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221. Ex-Hacienda Santa Rita. CP 381137 Celaya, Guanajuato, México.

Registro No. 193M2014 SSA IV

No. de entrada: 17330020C2341

GANT-01A-17

Cetus

Senosiain

# OKSEN®

TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA



## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada Capsula contiene:		
Telmisartan	80	mg
Hidroclorotiazida	12.5	mg
Excipiente tipo	1	capsula

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** OKSEN® está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando la monoterapia es insuficiente. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción biliar e insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, anemia, hipocalcemia refractaria, hipercalemia, pacíente menor de 18 años de edad. **PRECAUCIONES GENERALES:** Exista riesgo de hipertensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. En pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diuretico intensivo, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión arterial. Por lo que deben consignarse estos trastornos antes de iniciar el tratamiento con OKSEN®. Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica y entraf, cardiomegalia obstructiva hipertrofica. No se recomienda su uso en pacientes con aldosteronismo primario. Pacientes con alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca pueden presentar hipotensión. Se han reportado que, en algunos casos, los pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave pueden presentar un estado en su eliminación. OKSEN® al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica e enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No hay datos del uso de OKSEN® y manejo de nefrosis o miopía; sin embargo, puede suceder mareo o somnolencia como resultado del tratamiento antihipertensivo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo ni en el periodo de lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A dosis recomendada OKSEN® es bien tolerado sin embargo, se han descrito: sepsis, incluyendo disenterias fatales, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario (incluido cistitis), anemia, trombocitopenia, eritromielia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipercalemia, ansiedad, insomnio y depresión, letargo (desvanecimiento), vómito, anorexia, náusea, indigestión, constipación, hipotensión ortostática, diarrea, dolor abdominal, dolor, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, malestar estomacal, síncope, función hepática anormal/trastornos hepáticos, angioedema, eczema, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por drogas, eripción tóxica, rash, también anélgico, dolor de espalda, espasmos musculares (calambres a dolor en las piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), mialgia, dolor en los tendones (síndrome tipo tenositis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor torácico, síntomas tipo gripa, astenia (debilidad). **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** OKSEN® puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos. En pacientes a quienes se coadministró digoxina se observó un aumento de 20% del promedio de los niveles plasmáticos (C<sub>max</sub>), por lo cual se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de digoxina. En un estudio la coadministración de telmisartan y ramipril llevaron al aumento de hasta 2.5 veces en el AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> del ramipril y sus metabolitos. Se ha reportado también el aumento reversible de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante, coadministración con antagonistas de la angiotensina II, incluido con OKSEN®, se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de litio. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, AINEs, puede dar insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación, por lo que se deben hidratar y monitorear la función renal al iniciar el tratamiento conjunto. Compuestos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como telmisartan, pueden tener un efecto sinérgico. Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en drogas como telmisartan, durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas. Puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Con otros antihipertensivos puede tener efecto aditivo o potencialmente de sus efectos. Precaución o suspensión por el efecto hipotensivo de las infusiones parenterales de alfentanilo. Con relajantes musculares puede haber un aumento probable de la respuesta al relajante muscular. El uso concomitante de diuréticos, diuréticos de ganancia, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etefrelal), pueden asociarse a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartan debe hacerse con prudencia. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No hay evidencia de efectos carcinogénicos, de mutagenicidad, o teratogénicos, pero los estudios en animales indican peso corporal inferior; retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada. No hubo evidencia de actividad clastogénica. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Dosis: Oral. La dosis recomendada es una capsula al día. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se sugiere monitorizar la función renal. No hay experiencia en pacientes pediátricos y adolescentes. El uso se recomienda usar OKSEN® en niños mayores de 18 años de edad. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No hay experiencia de sobredosificación con OKSEN® en humanos. Las manifestaciones de sobredosis con telmisartan fueron hipotensión y taquicardia, bradicardia. En este caso se recomienda en el mismo tratamiento de soporte. **PRESENTACIÓN:** Caja con 14 o 30 capsulas de 80 mg/12.5 mg. **RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:** Conviene a no más de 25°C y en lugar seco. **LENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, en la lactancia ni en niños menores de 18 años. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 381137 Celaya, Guanajuato México. No. de Reg. (SEMEDI) 193M2014 SSA IV. **BIBLIOGRAFÍA:** T. Bhavsani, B. Gupta, S. Khajuria, V. Kumar, D. Lal, M. Kumar, Z. Bhat, S. Sharma A. Comparative efficacy and safety of triple therapy (ramipril, telmisartan, hydrochlorothiazide) vs dual anti-hypertensive therapy (ramipril or telmisartan, hydrochlorothiazide) in stage 2 hypertensive patients. J Clin Diagn Res. 2014 Aug;8(8) HC25-B. doi: 10.7890/CDR/2014/0851-4720. Epub 2014 Aug 20. **NÚMERO DE ENTRADA:** 17330020C4474

OKSN-A01-17

IPAL

Senosiain

# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicosido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicosido. Solución.

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

**Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbocelcias, lumbosartros, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, cefalalgias, migrajas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares.

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

**Precauciones generales:** El tiocolchicosido 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 conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria.

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

**Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: - Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; - Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicosido; - Digestiva: gastralgia, náusea, vómito; - Reacciones cutáneas: alergia; - Dermatitis anérgica; - Crisis epilépticas (mayorías, ver Precauciones generales); - Posible dolor en el sitio de la inyección; - Coloración rosada de la zona.

**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 metabolito más importante es anérgico, se ha encontrado que el tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad anérgica de su metabolito.

**Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y agua estérilizada, 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 otras alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias clínicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones, (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años.

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

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

**Legendas de protección:** Se evita requiere receta médica. No se debe al alcance de los niños. Utilizar exclusivamente 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 roto. Reporte las sospechas de reacción adversa al comité farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

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

## Referencias:

1. Umekar AP, Bavakar SR, Iwale PH. Tiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Izumi E, Ushiki H, Orai H, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep. 2001;70(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IFE (121M79, SSA IV), 2013. 4. Lohoff G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicoside (soma-NR) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Refensi A, Ozcan E, Karanmelik S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tramadol in patients with acute low back pain. Int Clin Pract. Jul 2005;58(7):764-770.

Núm. de entrada: 141300202748



sanfer



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

**Dexketoprofeno, Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son 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 reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podrá presentarse meningitis séptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad crónica del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y taramento agranulocitosís 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 deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): celulitis, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, taiga, palpitaciones; fatigabilidad y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad. **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 metoprolol (>15 mg/semana) incrementan la hepatotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: (i)-bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; 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 RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS 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 (ANTIOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe utilizarse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 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 debe al alcance de los niños. **REMARKS REGISTRADAS:** Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grinam, S.A. de C.V. Circuito Nemesis Diez Rega No. 11, Parque Industrial El Cerro II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

**REFERENCIAS:** 1.- Pinteño M, Puigvert F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0. Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabal Alvariz M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHJ. Juan Canalejo, 2007. 3.- Sánchez-Carpesa J, Domínguez-Herrera F, García L, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow. The Pain Society, 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexketoprofeno. MARV. Madrid. Hospital G.U. Gregorio Marañón, 2004.

sanfer

## 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 cbp 1 tableta

**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 endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido 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 formicación. 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 periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47  $\mu$ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido 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 periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido 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**

Thioctacid® 600 HR  
ANEXO B00000



**GÉNERO** Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR o 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido 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 periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día<sup>(2)</sup>, media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido 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 PROTECCION

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

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

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

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

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

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

# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenidol

**VONTROL® Difenidol Inyectable**. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 40 mg de difenidol base. Vehículo ctp. 2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La 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 GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración: Intravenosa, intramuscular.** **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) IM profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA.** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

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

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

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 69976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pina, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadaluajara, 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 FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 25 mg de difenidol. Excipiente ctp. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La 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 GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración: Oral.** **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 69975 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:

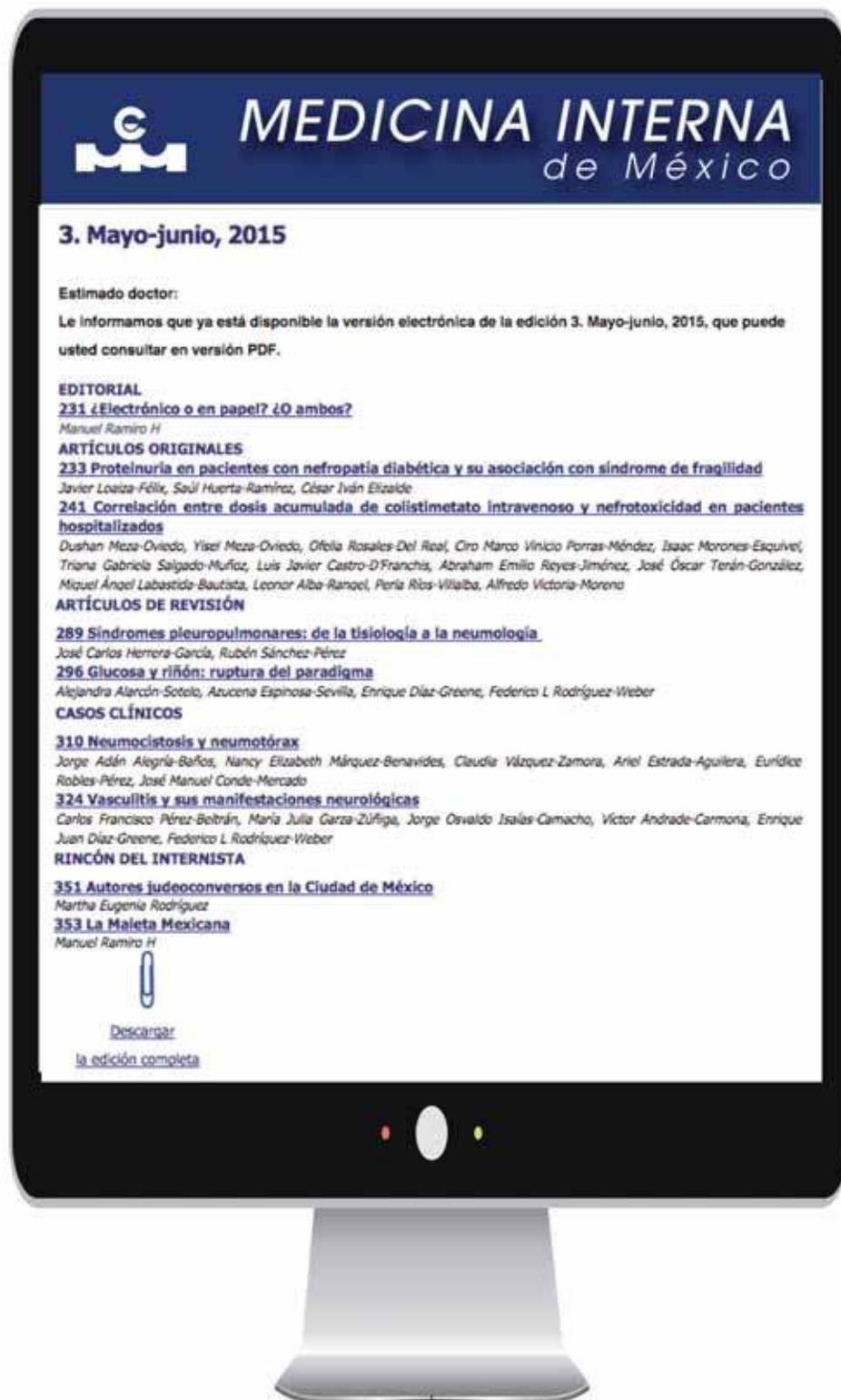
- Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(9):589-590.
- Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female Mexican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

Núm de entrada 133300202C0772

sanfer®

# ¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

## Medicina Interna de México



SIN  
COSTO

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

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