

**EDITORIAL**

- 171 **Promoción y fortalecimiento de la clínica**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 173 **Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana**
Rogelio Ríos-Quintana, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 188 **Valor del índice proteína C reactiva/albumina en el diagnóstico de sepsis**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde-Barrera, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Ana Karen Garro-Almendaro, Francisco Javier González-Moreno
- 196 **Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México**
Jorge Andrés Félix-Bulman, B Gómez-Gómez, C Ramírez-Angulo, S Toriello-Martínez, A Fragoso-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 204 **Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI**
Genaro Hernández-Pilotzi, Dalila Huerta-Vargas, Fidel Cerda-Téllez, Angélica Gabriela Martínez-Nava, Carlos Alberto Lozada-Pérez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 214 **Hidratación: importancia en algunas condiciones patológicas en adultos**
Javier Aranceta-Bartrina, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Rolando Joel Álvarez-Álvarez, María Guadalupe Castro-Martínez, Irma Luisa Ceja-Martínez, Carlos d'Hyver-Wiechers, Mónica T Katz, Eduardo Meneses-Sierra, José Antonio Niño-Cruz, Carmen Pérez-Rodrigo, Franja Pfeffer-Burak, Arnulfo Gerardo Portales-Castanedo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, José Héctor Sánchez-Mijangos
- 244 **Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica**
Brenda Gómez-Gómez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 264 **Consumo de sustancias en adolescentes: consideraciones para la práctica médica**
Antonio Tena-Suck, Guadalupe Castro-Martínez, Rodrigo Marín-Navarrete, Pedro Gómez-Romero, Ana de la Fuente-Martín, Rodrigo Gómez-Martínez
- 278 **Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿cuál es la relación?**
José Armando Vázquez-Ávila, Michael Zetina-Martínez, Jesús Duarte-Mote
- 288 **Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, José Antonio Luviano-García
- 299 **Nuevas guías del American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension para el tratamiento de la hipertensión. ¿Un salto en la dirección correcta?**
Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 304 **Acerca de la necesidad de que los médicos aprendan medicina**
Jesús Duarte-Mote
- 311 **Características de los cursos de especialización en Medicina Interna avalados por la Universidad Nacional Autónoma de México**
Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Gerhard Heinze-Martin, Jéssica Valeria Andoney-Mayén

CASOS CLÍNICOS

- 321 **Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea**
Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Adriana Paula Matamoros-Mejía, Lidia Araceli Armengual-Rodríguez, María Irene Rivera-Salgado, Rosa María Vicuña-González, Alejandra Espino-Bazán, Rodolfo Ramírez-Del Pilar
- 327 **Síndrome de onda J en paciente con quemadura eléctrica. ¿Causalidad o casualidad?**
Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Jorge Raúl Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova
- 335 **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, manifestación junto con siliconosis**
Marco Antonio Bolaños-Aguilar, Karla Daniela Celis-Vera, Jorge Alberto Barragán-Garfías, Mauricio Orrantía-Vértiz, Jesús Duarte-Mote
- 342 **Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos, México**
Luis Fernando García Frade-Ruiz
- 349 **Tuberculosis cutánea verrugosa**
Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, María Paz Palomares, Roberto Arenas-Guzmán

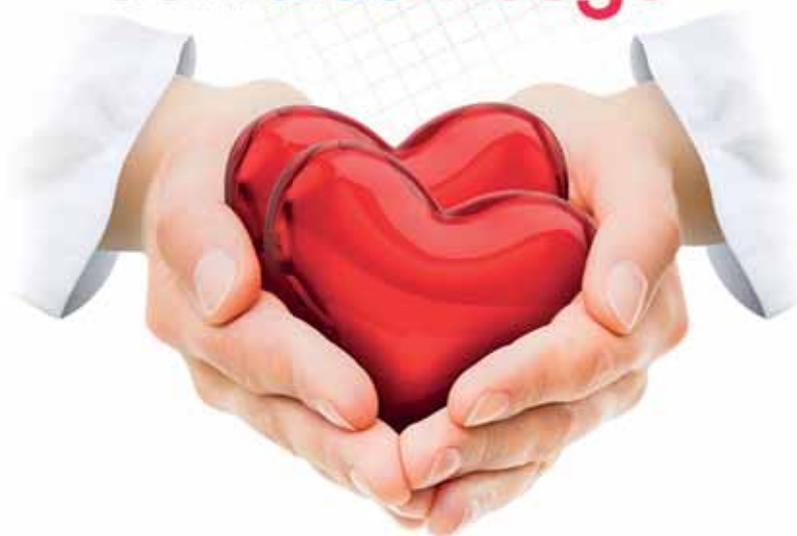
EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 354 **El viaje del elefante**
J Enrique Cruz A
- 354 **Libro de procedimientos para el Hospital de Enfermedades de la Nutrición**
Manuel Ramiro H
- 355 **Un artista del mundo flotante**
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 ¹⁻⁴

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

Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

Referencias: 1. Setiawati A, Pohan 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, Zemnich 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* 2006; 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)

2

Volumen 34
marzo-abril, 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 Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

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

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.

Potencia

ANTIHIPERTENSIVA¹



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

Referencia: 1- Siddiqui N, Husain A, Choudhry L, et al. Pharmacological and pharmaceutical profile of valsartan. A review. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2011; 01(04): 12-19

EXFORGE
besato de amlodipino / valsartán

EXFORGE HCT
besato 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.



EXFORGE HCT

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



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 171 **Promoción y fortalecimiento de la clínica**
Manuel Ramiro H

EDITORIAL

- 171 **Promotion and strengthening of the clinic**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 173 **Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana**
Rogelio Ríos-Quintana, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 188 **Valor del índice proteína C reactiva/albúmina en el diagnóstico de sepsis**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde-Barrera, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Ana Karen Garro-Almendaro, Francisco Javier González-Moreno
- 196 **Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México**
Jorge Andrés Félix-Bulman, B Gómez-Gómez, C Ramírez-Angulo, S Toriello-Martínez, A Fragoso-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 204 **Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI**
Genaro Hernández-Pilotzi, Dalila Huerta-Vargas, Fidel Cerda-Téllez, Angélica Gabriela Martínez-Nava, Carlos Alberto Lozada-Pérez

ORIGINAL ARTICLES

- 173 **Description and quantification of risks attributed to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs consumed by Mexican population**
Rogelio Ríos-Quintana, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 188 **Value of C-reactive protein (CRP)/albumin index in the diagnosis of sepsis**
Consuelo Estephani Arellano-Navarro, Saúl Huerta-Ramírez, César Iván Elizalde-Barrera, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Ana Karen Garro-Almendaro, Francisco Javier González-Moreno
- 196 **Adjustment of the glycosylated hemoglobin value to diagnose diabetes mellitus in Mexico**
Jorge Andrés Félix-Bulman, B Gómez-Gómez, C Ramírez-Angulo, S Toriello-Martínez, A Fragoso-González, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 204 **Differences in electrocardiographic changes in HIV patients with and without treatment with protease inhibitors vs NNRTI**
Genaro Hernández-Pilotzi, Dalila Huerta-Vargas, Fidel Cerda-Téllez, Angélica Gabriela Martínez-Nava, Carlos Alberto Lozada-Pérez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 214 **Hidratación: importancia en algunas condiciones patológicas en adultos**
Javier Aranceta-Bartrina, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Rolando Joel Álvarez-Álvarez, María Guadalupe Castro-Martínez, Irma Luisa Ceja-Martínez, Carlos d'Hyver-Wiechers, Mónica T Katz, Eduardo Meneses-Sierra, José Antonio Niño-Cruz, Carmen Pérez-Rodrigo, Franía Pfeffer-Burak, Arnulfo Gerardo Portales-Castanedo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, José Héctor Sánchez-Mijangos
- 244 **Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica**
Brenda Gómez-Gómez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 264 **Consumo de sustancias en adolescentes: consideraciones para la práctica médica**
Antonio Tena-Suck, Guadalupe Castro-Martínez, Rodrigo Marín-Navarrete, Pedro Gómez-Romero, Ana de la Fuente-Martín, Rodrigo Gómez-Martínez

REVIEW ARTICLES

- 214 **Hydration: Importance in some pathological conditions in adults**
Javier Aranceta-Bartrina, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Rolando Joel Álvarez-Álvarez, María Guadalupe Castro-Martínez, Irma Luisa Ceja-Martínez, Carlos d'Hyver-Wiechers, Mónica T Katz, Eduardo Meneses-Sierra, José Antonio Niño-Cruz, Carmen Pérez-Rodrigo, Franía Pfeffer-Burak, Arnulfo Gerardo Portales-Castanedo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, José Héctor Sánchez-Mijangos
- 244 **Platelet physiology, platelet aggregometry and their clinical usefulness**
Brenda Gómez-Gómez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene
- 264 **Substance use in adolescents: Considerations for medical practice**
Antonio Tena-Suck, Guadalupe Castro-Martínez, Rodrigo Marín-Navarrete, Pedro Gómez-Romero, Ana de la Fuente-Martín, Rodrigo Gómez-Martínez



278 Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿cuál es la relación?

José Armando Vázquez-Ávila, Michael Zetina-Martínez, Jesús Duarte-Mote

288 Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación

Miguel Ángel Sosa-Medellín, José Antonio Luviano-García

299 Nuevas guías del American College of Cardiology/ American Heart Association Hypertension para el tratamiento de la hipertensión. ¿Un salto en la dirección correcta?

Alberto Francisco Rubio-Guerra

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

304 Acerca de la necesidad de que los médicos aprendan medicina

Jesús Duarte-Mote

311 Características de los cursos de especialización en Medicina Interna avalados por la Universidad Nacional Autónoma de México

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Gerhard Heinze-Martin, Jéssica Valeria Andoney-Mayén

CASOS CLÍNICOS

321 Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea

Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Adriana Paula Matamoros-Mejía, Lidia Araceli Armengual-Rodríguez, María Irene Rivera-Salgado, Rosa María Vicuña-González, Alejandra Espino-Bazán, Rodolfo Ramírez-Del Pilar

327 Síndrome de onda J en paciente con quemadura eléctrica. ¿Causalidad o casualidad?

Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Jorge Raúl Carillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova

335 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, manifestación junto con silicosis

Marco Antonio Bolaños-Aguilar, Karla Daniela Celis-Vera, Jorge Alberto Barragán-Garfías, Mauricio Orrantía-Vértiz, Jesús Duarte-Mote

342 Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos, México

Luis Fernando García Frade-Ruiz

349 Tuberculosis cutánea verrugosa

Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, María Paz Palomares, Roberto Arenas-Guzmán

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

354 El viaje del elefante

J Enrique Cruz A

354 Libro de procedimientos para el Hospital de Enfermedades de la Nutrición

Manuel Ramiro H

355 Un artista del mundo flotante

Manuel Ramiro H

278 Hyperuricemia and systemic arterial hypertension: what is the relationship?

José Armando Vázquez-Ávila, Michael Zetina-Martínez, Jesús Duarte-Mote

288 Continuous renal replacement therapy. Concepts, indications and basic aspects of its program

Miguel Ángel Sosa-Medellín, José Antonio Luviano-García

299 New guides of American College of Cardiology/ American Heart Association Hypertension for the treatment of high blood pressure. A jump in the right direction?

Alberto Francisco Rubio-Guerra

OPINION ARTICLES

304 On the need for physicians learn medicine

Jesús Duarte-Mote

311 Characteristics of specialization course in Internal Medicine endorsed by National Autonomous University of Mexico

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Gerhard Heinze-Martin, Jéssica Valeria Andoney-Mayén

CLINICAL CASES

321 Multicentric Castleman's disease in a patient post-transplanted of bone marrow

Mario Ramón García-Arias, Leticia Ramírez-García, Adriana Paula Matamoros-Mejía, Lidia Araceli Armengual-Rodríguez, María Irene Rivera-Salgado, Rosa María Vicuña-González, Alejandra Espino-Bazán, Rodolfo Ramírez-Del Pilar

327 J wave syndrome in a patient with electrical burn. Causality or coincidence?

Raúl Carrillo-Esper, Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Jorge Raúl Carillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova

335 Kikuchi-Fujimoto disease in presentation with silicosis

Marco Antonio Bolaños-Aguilar, Karla Daniela Celis-Vera, Jorge Alberto Barragán-Garfías, Mauricio Orrantía-Vértiz, Jesús Duarte-Mote

342 Lyme disease acquired at Morelos, Mexico

Luis Fernando García Frade-Ruiz

349 Tuberculosis verrucosa cutis

Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, María Paz Palomares, Roberto Arenas-Guzmán

THE INTERNIST'S CORNER

354 El viaje del elefante

J Enrique Cruz A

354 Libro de procedimientos para el Hospital de Enfermedades de la Nutrición

Manuel Ramiro H

355 Un artista del mundo flotante

Manuel Ramiro H

RovartalNF[®]

Rosuvastatina



EL NIVEL IDEAL

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



Referencias: 1. Jeeva F.R., Davidson M.K., Shih 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; 92: 150-160. 2. Colicchio F., et al. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archerless simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015; 7: 505-505. 3. Rahman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with 20 mg Simvastatin: Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids 2019; 1: 5. 4. Baroulet L., Juyoussi A., Benet A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Patients. International Journal of Cardiology 2013; 1: 7. 5. Dworkin R. Rosuvastatin: the most potent statin yet. Heartwire from Medscape 2000; 1: 2. 6. Iqbal C., Chenggang J., Manu L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Clin J Geriatr 2014; 43(1): 345-348. 7. Chinnai R., Mohd J., Saha Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Diurnal Metabolism in Japanese Hypercholesterolemia Patients With Concurrent Diabetes Mellitus. Journal 2014; 18: 2012: 2515. 8. Scott L.J., Gorman M.P., Fajardo P. Rosuvastatin: una revisión de su uso en el tratamiento de los dislipidemias. Ann J Diabetes Drugs 2004; 9 (2): 117-141. 9. Adams S., Srikant S.S., Wang M.A. Lipid-lowering efficacy of Rosuvastatin (Rovastatin). The Dietzen Collaboration. Published 2014; 11: 1-380. 10. Liu M.M., Agha H., Aburkhan B.B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized LDL, and inflammatory markers in 27 metabolic syndrome patients. Atherosclerosis 2015; 239: 439-443. 11. Fox K.M., Dand S.K., Ghosh R.L., 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 Managed Care 2007; 13(7): S270-S273. 12. Precio Máximo al Público Junio 16.





Promoción y fortalecimiento de la clínica

Med Int Méx. 2018 March;34(2):171-172.

Promotion and strengthening of the clinic.

Manuel Ramiro H

Después del XV Congreso Nacional de Medicina Interna que se llevó a cabo en León, Guanajuato, mi amigo Alberto Lifshitz me invitó a participar con él en un plan para justipreciar a la clínica. El Dr. Lifshitz durante largo tiempo ha sido defensor de la clínica y, como él sabe, yo he coincidido siempre con él, seguramente por ello la invitación.

Hemos elaborado un plan y justificaciones para su desarrollo y lo hemos presentado en el Colegio de Medicina Interna de México para aplicarlo dentro de sus actividades, lo que ha sido aceptado; algunas de las actividades del Comité para la promoción y fortalecimiento de la clínica se desarrollarán en el seno del Colegio, con la aprobación del Consejo Directivo y especialmente de su presidente, el Dr. Jorge Alberto Rodríguez García.

Con la deslumbrante emergencia de la tecnología médica se está corriendo el riesgo de que las actividades tradicionales de la clínica dejen de ser consideradas competitivas y se vayan marginando en el olvido. Si esto fuera lo mejor para la misión de la medicina tendría que considerarse un progreso, pero hay indicios de que esto no es del todo cierto, no sólo por las necesidades afectivas de los pacientes, sino incluso en términos de eficacia. La idea de esta propuesta es rescatar lo que es rescatable de la clínica, seleccionar lo que debe preservarse y reconocer lo que definitivamente debe desecharse, porque podría llegar a entenderse que la medicina clínica es el manejo de artefactos y la interpretación de los resultados; en realidad, es el manejo de la tecnología un auxiliar de la medicina clínica.

Editor de Medicina Interna de México.

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Ramiro HM. Promoción y fortalecimiento de la clínica. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):171-172.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2071>

No se trata de promover a la clínica sólo porque ha sido utilizada a lo largo del tiempo y se trata de una manera clásica de ejercer la medicina, como si fuera en un sentido de moda *vintage* o *retro*. Queremos establecer un espacio de discusión para evaluar el valor actual de la clínica en términos de eficacia y eficiencia, tomando en cuenta siempre lo que resulta mejor para el paciente.

Desde luego, pensamos que la clínica es el inicio del camino y el camino mismo para establecer la relación médico-paciente, con lo que se llenan las necesidades afectivas del enfermo, la empatía, la comprensión, la solidaridad, la compasión; desde luego, siempre que el médico esté dispuesto a ofrecerlas y compartirlas. Pensar que la clínica no tiene valor puede hacer que los médicos lleguen a pensar que estos valores no tienen importancia o sitio en el manejo de los enfermos.

Creemos que la clínica analiza los resultados obtenidos a través de la tecnología, lo que realmente les da valor y permite explicarlos a los pacientes al permitir aterrizarlos al caso concreto, desde luego, es obligación del médico aclarar las dudas del paciente, las que no siempre quedan aclaradas por el resultado de las pruebas mismas.

La buena gestión clínica adecuada permite, además, establecer conductas de simplificación posttecnológica y evaluar los costos de la atención médica con un ejercicio de la clínica.

Además, permitirá dar explicaciones al enfermo que eviten deslumbramientos y espejismos ante la tecnología.

Hay múltiples estudios reportados en la bibliografía que analizan el papel de la clínica. Sólo comentaré los de dos áreas. Existen varias publicaciones que destacan el valor de la exploración clínica en las lesiones agudas de rodilla a tal grado que no bastan los hallazgos de la resonancia magnética, sino que incluso los hallazgos clínicos tienen mayor especificidad y mayor sensibilidad cuando se comparan con los hallazgos artroscópicos. Algunos estudios destacan que la exploración adecuada del tórax, incluido el análisis de los estertores, es de gran valor en el diagnóstico, la vigilancia de la evolución y la respuesta a la terapéutica en la insuficiencia cardíaca.

Queremos establecer un espacio de reflexión del que nazca un análisis del papel de la clínica en el manejo de los problemas del paciente, si se mejoran los resultados o no. Desde luego, se aceptarán las opiniones que puedan resaltar su papel, así como las opiniones que destaquen las maniobras clínicas que puedan ser ya obsoletas y deban pasar a la maleta de los recuerdos. Esperamos la participación de los internistas, porque si hay una disciplina que ha conservado el ejercicio de la clínica es la Medicina Interna, ojalá surjan comentarios, discusiones, análisis e incluso estudios experimentales que demuestren o no su valor.

Italdermol[®] 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 ⁽¹⁾

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.



Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana

Rogelio Ríos-Quintana,¹ Laura Olivia Estrada-Hernández²

Resumen

OBJETIVO: Analizar las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) no selectivos reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia durante el periodo 2011-2014.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio en el que para el análisis descriptivo se utilizó la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2011-2014 que contiene las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de analgésicos provenientes de los diferentes integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia, que se agruparon de acuerdo con edad y sexo del paciente, procedencia de la reacción adversa a medicamentos, principio activo sospechoso, gravedad y causalidad de la reacción.

RESULTADOS: 4553 reacciones adversas a medicamentos se asociaron con la administración de un AINE (3.9%). El metamizol fue el más reportado con 21.1% del total de reacciones adversas registradas para este grupo de medicamentos.

CONCLUSIONES: El metamizol fue el medicamento con más reacciones adversas a medicamentos reportadas. Las reacciones dermatológicas de importancia (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell) se manifestaron mayormente con nimesulida.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios no esteroides; farmacovigilancia; metamizol; nimesulida.

¹ Licenciado en Farmacia. Analista del Centro Nacional de Farmacovigilancia (COFEPRIS), México.

² Responsable de la Unidad de Farmacovigilancia, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México.

Recibido: 4 de julio 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Ríos-Quintana R, Estrada-Hernández LO. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):173-187.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2073>

Med Int Méx. 2018 March;34(2):173-187.

Description and quantification of risks attributed to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs consumed by Mexican population.

Rogelio Ríos-Quintana,¹ Laura Olivia Estrada-Hernández²

Abstract

OBJECTIVE: To analyze drug-adverse reactions related to the administration of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reported to the National Pharmacovigilance Center from 2011 to 2014.

MATERIAL AND METHOD: A study was done in which for the descriptive analysis was used the database of the National Pharmacovigilance Center 2011-2014 containing the drug-adverse reactions related to the administration of analgesic drugs coming from the different members of the Permanent Program of Pharmacovigilance, that were grouped according to: age and sex of patient, proceeding of the drug-adverse reaction, suspect active principle, severity and causality of reaction.

RESULTS: 4553 drug-adverse reactions were related to the administration of an NSAID (3.9%). Metamizol was the most reported with 21.1% of the total of adverse reaction registered for this group of drugs.

CONCLUSIONS: Metamizol was the drug with more drug-adverse reactions reported. The dermatological reactions of importance (toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and Lyell syndrome) were higher reported with nimesulide.

KEYWORDS: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Pharmacovigilance; Metamizol; Nimesulide.

ANTECEDENTES

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) no selectivos son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos que comparten actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, por lo que reducen los síntomas de inflamación, dolor y fiebre, respectivamente.

Los AINEs disponibles en el mercado actúan de manera similar mediante la inhibición de la enzima de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) y la ciclooxigenasa 2 (cox-2) y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de la cox-2, en parte, conlleva a la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINEs.



Este grupo de medicamentos fue prescrito por primera vez en 1917 con el descubrimiento de la aspirina y a partir del decenio de 1950 empezaron a producirse una gran cantidad de AINEs no selectivos.

Los AINEs constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia prescripción en nuestro país y en el mundo; tan sólo en México se cuenta con más de 300 registros de medicamentos que dentro de su formulación contienen al principio activo denominado paracetamol.

En la actualidad los AINEs están disponibles en México, ya sea solos o en combinación con otros principios activos; estos medicamentos pueden adquirirse con receta médica y de venta libre, es decir, están disponibles en todas las farmacias de nuestro país.

En un estudio acerca de la automedicación se determinó que 68% de los medicamentos adquiridos fueron AINEs.

Estos medicamentos suelen ser de gran aceptación y demanda por parte de los prescriptores y de los consumidores porque comúnmente se administran para aliviar cualquier tipo de dolor leve a moderado, como dolores de cabeza, musculares, periodos menstruales, gargantas irritadas, dolores de muelas, de espalda, para reducir la fiebre y auxiliares en el tratamiento de la tos y la gripe, por lo que se considera un verdadero reto vigilar, investigar y establecer los perfiles de seguridad de estos medicamentos aplicando procedimientos de generación de señales.

La Organización Mundial de la Salud define una "señal" como la información de una posible relación causal entre una reacción adversa a medicamentos y un medicamento, la relación puede ser indeterminada o incompletamente documentada previamente.

Las señales suelen generarse en su mayor parte a partir del programa de notificaciones espontáneas, por lo que para poder detectar una señal, es necesario que se cuente con el reporte de reacciones adversas a medicamentos, lo que permitirá detectar en el menor tiempo posible problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, que no se habían observado previamente durante la realización de los ensayos clínicos debido a las limitaciones de los mismos, en lo que se refiere al número de pacientes, duración del estudio, tipo de población, cumplimiento del tratamiento, posibilidad de interacciones, padecimientos concomitantes, etc.

La identificación de señales en una base de datos de reacciones adversas requiere siempre la revisión cuidadosa de las notificaciones previamente reportadas y evaluadas, por lo que contar con información de buena calidad es la forma más rápida de identificar señales.

Al proceso de revisión de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos contenida en una base de datos se le conoce como generación de señales.

Para generar una señal habitualmente se requiere más de una notificación. Sin embargo, el número de notificaciones necesario para conformar una señal depende de diferentes factores, entre los que pueden citarse los siguientes:

- Medicamento (prevalencia de administración, tiempo que lleva en el mercado, existencia previa de una alerta acerca de él o del grupo terapéutico al que pertenece).
- Reacción adversa (su incidencia basal, la gravedad, asociación frecuentemente con fármacos).
- Notificaciones (número y calidad de la información contenida en las notificaciones).

Los métodos para llevar a cabo la generación de señales son el método cualitativo y el método cuantitativo.

Método cualitativo. Está orientado a revelar cuáles son las características de las reacciones adversas a medicamentos. Este método se centra en la calidad, por lo que para poder aplicarlo debemos contar con notificaciones con información completa que nos permita establecer vínculos causales entre un medicamento sospechoso y una reacción adversa a medicamentos mediante la aplicación de algoritmos, generalmente se necesita más de una notificación bien documentada para generar una señal, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) utiliza el diseño del **Cuadro 1**.

Método cuantitativo. Este tipo de método está dirigido a determinar la cantidad de la información disponible. El método cuantitativo utilizado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia para la generación de señales es la “razón de notificación proporcional (PRR) y el *reporting odds ratio* (ROR)”. Consiste en medir la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de un medicamento sospechoso y una reacción adversa a medicamentos de interés, y comparar esta proporción con la de las notificaciones con la misma reacción adversa a medicamentos, pero con el resto de los medicamentos contenidos en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de medicamento sospechoso y una

Cuadro 1. Diseño del Centro Nacional de Farmacovigilancia para generar una señal

Cierta	Probable	Posible
3	0	0
2	2	0
2	0	4
1	4	0
1	0	8

reacción adversa a medicamentos de interés es significativamente alta, puede representar una señal.

Para poder llevar a cabo este método se utilizan las tablas de contención o tablas de 2 x 2 como sigue:

	Núm de reacciones de interés	Núm. de reacciones que no son de interés	Total
Medicamento de interés	A	B	A + B
Otros medicamentos	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

Donde:

- El valor A representa el número de reacciones adversas de interés que se han notificado y que se atribuyen al medicamento de interés.
- El valor B representa el número de reacciones adversas distintas a las de interés que se han notificado y que se atribuyen al medicamento de interés.
- El valor C representa el número de reacciones adversas de interés que se han notificado, pero están asociadas con otros medicamentos distintos al de interés.
- El valor D representa el número de reacciones adversas distintas a las de interés que se han notificado y que están relacionadas con otros medicamentos distintos al de interés.

Para calcular la proporción de notificaciones del medicamento que contiene una reacción adversa a medicamentos de interés es: $a/(a+b)$.

Para calcular la proporción de notificaciones de cualquier otro medicamento con una reacción adversa a medicamentos de interés es: $c/(c+d)$.



El valor del PRR se calcula: $PRR = a / (a+b) // c / (c+d)$.

En este estadístico de desproporcionalidad, la hipótesis nula es que la proporción de notificaciones que contienen la reacción adversa a medicamentos de interés es la misma, independientemente de si contienen el medicamento sospechoso o no. En este caso el valor de PRR sería 1.

Así, si el PRR es superior a 1 y el límite inferior del intervalo de confianza a 95% significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco sospechoso y la reacción adversa a medicamentos de interés es mayor de la esperada, con base en el número de notificaciones de esa reacción adversa a medicamentos con otros medicamentos que existen en ese momento en la base de datos.

Existe otro método cuantitativo muy similar al PRR, que es el ROR (*reporting odds ratio*); en este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera que contenga una reacción adversa a medicamentos determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el medicamento de interés.

Si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza a 95% de probabilidad es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga juntos un medicamento y una reacción adversa a medicamentos determinados es mayor de la esperada con base en el número de notificaciones de la reacción determinada con otros medicamentos.

Así, el cálculo del ROR es: $ROR = a/b // c/d$

Donde a/b es la razón entre la probabilidad de que una notificación del medicamento de interés

contenga la reacción de interés y la probabilidad de que no la contenga, y donde c/d es la razón entre la probabilidad de que una notificación de cualquier otro medicamento contenga la reacción de interés y la probabilidad de que no la contenga.

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs tienen en común varias reacciones adversas a medicamentos indeseables, principalmente gastrointestinales, la hemorragia gástrica es la más conocida. Sin embargo, en años recientes se han detectado nuevos riesgos atribuidos a la administración prolongada o de dosis excesivas de AINEs, como lo han anunciado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA), que han emitido comunicados en sus páginas web alertando a su población de los riesgos cardiovasculares, hepáticos y gastrointestinales relacionados con la administración de algunos AINEs, estas reacciones adversas a medicamentos son de gran importancia debido a su gravedad que en algunos casos pueden llegar a ser fatales.

Como no existen estudios en población mexicana que puedan dar información del perfil de seguridad del consumo de los AINEs, y al considerar que la evaluación de la seguridad de medicamentos de alto consumo, como el caso de estos medicamentos es de principal preocupación, se realizó este estudio que tiene como finalidad obtener más datos del comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos y los riesgos asociados con el consumo de AINEs en la población mexicana; hasta el momento en México sólo se han podido detectar daños hepáticos vinculados con la administración de nimesulida.

Para poder conocer los riesgos asociados con AINEs se utilizó la notificación espontánea, que es

el método más utilizado en todo el mundo en los programas de vigilancia de los medicamentos, este sistema es barato, de fácil acceso, cubre todos los medicamentos y todas las reacciones adversas a medicamentos, además de permitir la generación de las señales. El método consiste en el reporte voluntario que realizan los profesionales de la salud en su práctica diaria, los cuales notifican posteriormente a su agencia reguladora, una vez que la agencia reguladora cuenta con la notificación de las reacciones adversas a medicamentos, éstas se clasifican en cuanto a su calidad de la información, gravedad/intensidad y causalidad, posteriormente se ingresan a una base de datos que permita en un determinado momento realizar los análisis estadísticos correspondientes con la finalidad de conocer cuáles son los medicamentos que pueden causar mayor riesgo a nuestra población, lo que permitirá a las autoridades regulatorias tomar acciones en etapas tempranas con la finalidad de disminuir el riesgo y con ello proteger la salud de la población mexicana.

El objetivo de este estudio es analizar las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de AINEs no selectivos reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia durante el periodo 2011-2014 y con ello caracterizar los posibles riesgos en la población mexicana consumidora de estos medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en el que para el análisis descriptivo se utilizó la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2011-2014 que contiene las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de analgésicos provenientes de los diferentes integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia, que se agruparon de acuerdo con: edad y sexo del paciente, procedencia de la reacción adversa a medicamentos, principio activo sospechoso, gravedad y causalidad de la reacción.

Para la cuantificación de los riesgos relacionados con la administración de AINEs no selectivos se aplicaron dos métodos estadísticos cuantitativos: el PRR (razón de notificación proporcional) y el ROR (*reporting odds ratio*).

RESULTADOS

Con la finalidad de conocer el número y las características de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en la población mexicana relacionadas con la administración de analgésicos durante el periodo 2011-2014 se realizaron los filtros correspondientes en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia que contiene en ese periodo 115,684 reacciones adversas registradas, tras haber concluido la realización de los filtros, se observó que 4553 reacciones adversas a medicamentos se asociaron con la administración de un AINE (3.9%).

Como se muestra en la **Figura 1** el metamizol fue el más reportado con 21.1% del total de reacciones adversas registradas para este grupo de medicamentos.

El **Cuadro 2** muestra la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de AINEs no selectivos y la frecuencia de las diferentes reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en nuestra población durante el periodo 2011 a 2014 con los diferentes analgésicos, de las que tras realizar la búsqueda bibliográfica se observó que 97% de las reacciones adversas a medicamentos se consideraron conocidas (reacciones adversas que ya están descritas en la información para prescribir del medicamento sospechoso).

Para observar la población que reportó más reacciones adversas a medicamentos por el consumo de AINEs, se estratificó por género y grupo etario. La población que tuvo el mayor número de reacciones adversas a medicamentos

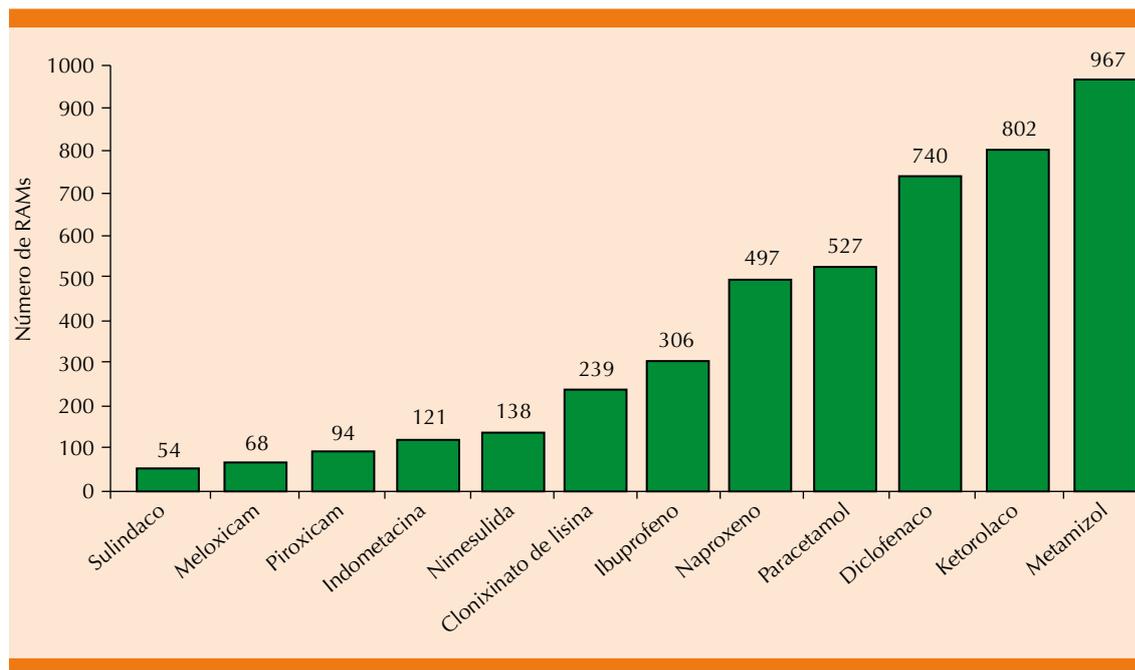


Figura 1. Número de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) por principio activo (n = 4553).

fue del género femenino con 3002 reacciones (66%), mientras que el porcentaje de reacciones adversas a medicamentos observadas en el género masculino fue de tan sólo 33.4% (1521 reacciones). Sólo 0.6% (n = 30) de las reacciones adversas a medicamentos recibidas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia no especificaban el sexo del paciente que manifestó la reacción.

La **Figura 2** muestra la distribución de reacciones adversas a medicamentos por grupo etario en la que se observa claramente que el grupo de edad con más susceptibilidad de padecer reacciones adversas a los AINEs no selectivos fue el grupo de pacientes de 45 a 65 años de edad con 19.5% del total de las reacciones adversas a medicamentos registradas en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia para este grupo terapéutico.

La **Figura 3** representa la distribución de reacciones adversas a medicamentos con base en su

gravedad, para poder clasificar por intensidad/gravedad de las reacciones adversas a medicamentos asociadas con la administración de AINEs no selectivos registrados en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia se utilizó la clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos disponibles en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. La Figura 3 muestra que 59.6% (n = 2702) de las reacciones adversas a medicamentos se clasificaron como leves “*ocurrencia médica que se manifiesta con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requieren la suspensión del medicamento sospechoso*”.

En la **Figura 4** las reacciones adversas a medicamentos se agruparon con base en su causalidad. Para conocer la relación causal que existe entre la manifestación clínica y el medicamento sos-

Cuadro 2. Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) relacionadas con la administración de AINEs no selectivos (continúa en la siguiente página)

RAMs	Núm. de RAMs	RAMs	Núm. de RAMs	RAMs	Núm. de RAMs
Erupción cutánea	722	Confusión	8	Neutropenia	2
Prurito	481	Bradicardia	7	Poliuria	2
Edema	369	Enzimas hepáticas aumentadas	7	Dolor en el riñón	2
Dolor abdominal	297	Choque anafiláctico	6	Rinorrea	2
Náuseas	260	Hiperemia	6	Varicela	2
Eritema	195	Malestar general	6	Hemorragia rectal	2
Hipotensión	187	Petequias	6	Agranulocitosis	1
Cefalea	182	Sensación de calor	6	Alucinación	1
Trastorno en la zona de aplicación	158	Agitación	5	Sensación de calor	1
Vómito	154	Estomatitis	5	Cara de luna llena	1
Disnea	135	Flatulencia	5	Coagulación intravascular diseminada	1
Mareo	104	Nerviosismo	5	Depresión	1
Taquicardia	93	Reflujo gastroesofágico	5	Dolor en cara	1
Urticaria	92	Úlcera gástrica	5	Dolor subesternal	1
Parestesia	76	Convulsiones	4	Encías sangrantes	1
Medicamento ineficaz	73	Hematuria	4	Esofagitis	1
Ansiedad	68	Letargia	4	Estridor	1
Somnolencia	67	Palidez	4	Extravasación	1
Diaforesis	62	Sialorrea	4	Síntomas tipo gripe	1
Diarrea	54	Síncope	4	Trastorno del habla	1
Irritación gástrica	40	Tos	4	Habones	1
Visión borrosa	34	Artralgia	3	Hematoma	1
Hipertensión	33	Ataxia	3	Hemorragia bucal	1
Estreñimiento	28	Calambres	3	Hepatitis	1
Melena	28	Disgeusia	3	Hígado, lesión	1
Debilidad	23	Epistaxis	3	Hiperactividad	1
Temblor	23	Fotofobia	3	Hipercaliemia	1
Anafilaxia	21	Laringospasmo	3	Hipertermia	1
Vértigo	20	Necrólisis epidérmica tóxica	3	Hipo	1
Boca seca	19	Paro respiratorio	3	Infarto cerebral	1
Hemorragia del tubo gastrointestinal	19	Síndrome de Stevens-Johnson	3	Infarto de miocardio	1
Rubefacción	19	Taquipnea	3	Insuficiencia hepática	1
Acúfenos	15	Afonía	2	Irritabilidad	1
Astenia	15	Anemia	2	Secreción anormal del lagrimal	1



Cuadro 2. Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) relacionadas con la administración de AINEs no selectivos (continuación)

RAMs	Núm. de RAMs	RAMs	Núm. de RAMs	RAMs	Núm. de RAMs
Hematemesis	15	Artritis	2	Lengua aletargada	1
Dolor de garganta	14	Cianosis	2	Leucopenia	1
Dolor de tórax	14	Colecistitis	2	Melanosis	1
Escalofríos	13	Disestesia	2	Mucosa bucal áspera	1
Adinamia	11	Dolor de espalda	2	Oliguria	1
Pérdida de apetito	11	Estornudos	2	Cambio de color en la orina	1
Conjuntivitis	11	Faringe, trastorno	2	Otalgia	1
Fiebre	11	Glositis	2	Rigidez muscular	1
Hipotermia	11	Ictericia	2	Sensación de cuerpo extraño en la garganta	1
Insomnio	10	Insuficiencia renal aguda	2	Síndrome de Lyell	1
Mialgia	10	Insuficiencia respiratoria	2	Úlcera duodenal	1
Desvanecimiento	9	Lipotimia (no amnesia)	2	Administración fuera de indicación	1
Disfagia	9	Micción dolorosa	2	Vasculitis	1
Broncoespasmo	8	Muerte	2		
		Nasal, congestión	2		

pechoso se evaluaron las reacciones adversas a medicamentos mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo y las categorías probabilísticas de la OMS; las de mayor proporción fueron el grupo de reacciones adversas a medicamentos clasificadas como probables con 50.9% (n = 2320): *“evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable”*.

La **Figura 5** corresponde al número de reacciones adversas a medicamentos recibidas por cada integrante del Programa Permanente de Farmacovigilancia: industria químico-farmacéutica,

centro estatal, centro institucional, paciente, profesional de la salud), estudios clínicos y unidades de farmacovigilancia hospitalaria, los principales notificadores de este grupo terapéutico fueron los Centros Estatales con 59.5% (n = 2711) seguidos de los Centros Institucionales con 27% (n = 1229).

Quantificación de riesgos

La finalidad de todo programa de farmacovigilancia es generar señales, que permitirán conocer los riesgos vinculados con medicamentos en etapas tempranas de su comercialización y con ello lograr que la autoridad regulatoria competente pueda tomar medidas regulatorias que disminuyan los riesgos que conlleva la administración de determinado medicamento.

Las medidas regulatorias se toman con base en el riesgo, como se muestra en el **Cuadro 3**.

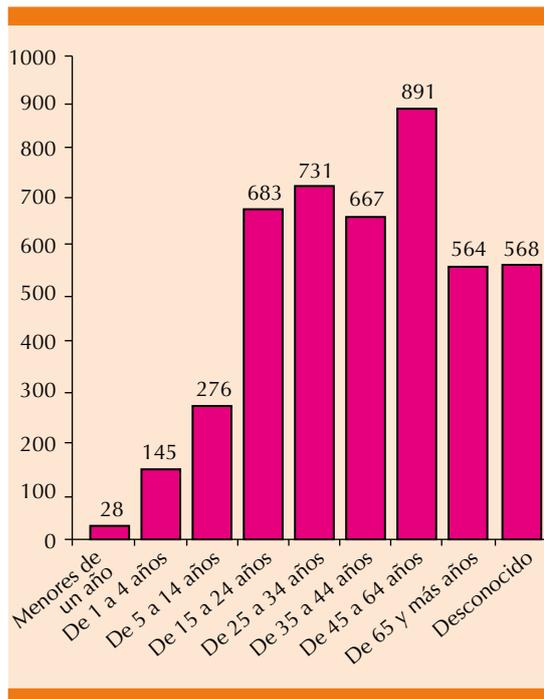


Figura 2. Distribución de reacciones adversas a medicamentos por grupo etario.

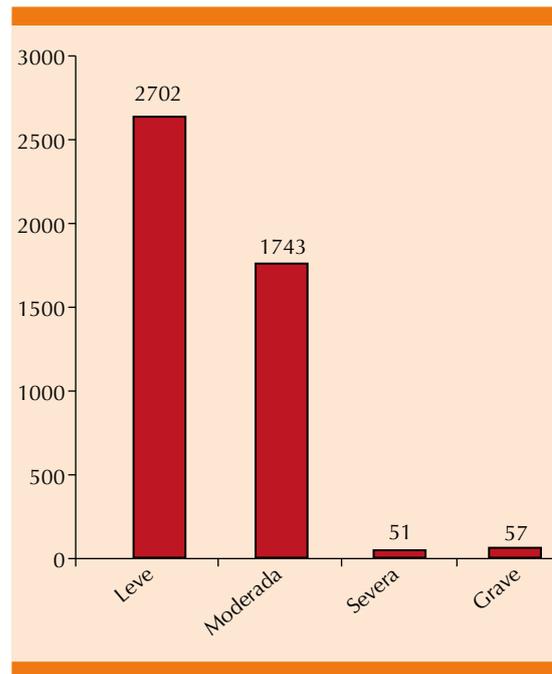


Figura 3. Distribución de reacciones adversas a medicamentos con base en su gravedad.

Para conocer cuáles son los riesgos a los que se está expuesto cuando se consume un determinado AINE no selectivo se realizó el análisis descriptivo, los resultados fueron los siguientes: sangrado gastrointestinal, daño hepático y problemas cardiovasculares.

Posteriormente se aplicó el método cuantitativo razón de notificación proporcional (PRR) y el *reporting odds ratio* (ROR) con intervalo de confianza (IC) de 95%, con la finalidad de detectar qué AINEs no selectivos son los más propensos a causar estos problemas de seguridad.

Los Cuadros 4 y 5 muestran los diferentes resultados obtenidos después de haber aplicado los métodos cuantitativos para determinar la probabilidad de los diferentes AINEs de producir sangrado gastrointestinal y daño hepático.

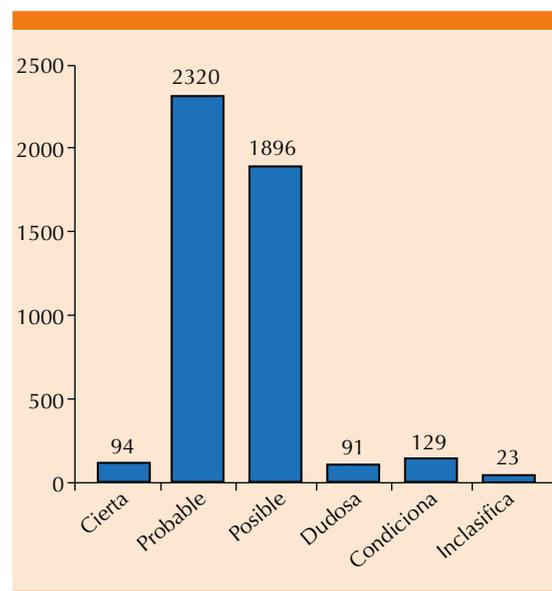


Figura 4. Distribución de las reacciones adversas a medicamentos con base en su causalidad.

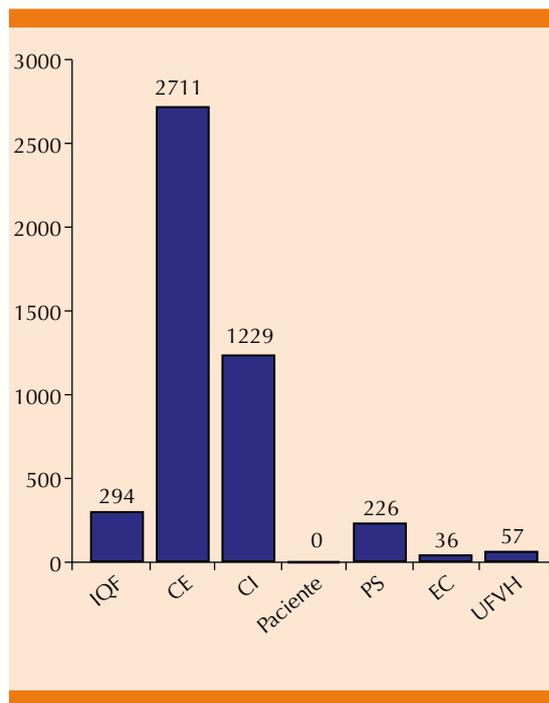


Figura 5. Número de reacciones adversas a medicamentos por integrante del Programa permanente de farmacovigilancia.

IQF: industria químico-farmacéutica; CE: centro estatal; CI: centro institucional; PS: profesional de la salud; EC: estudios clínicos; UFVH: unidades de farmacovigilancia hospitalaria.

Con base en los resultados de PRR y ROR utilizando un IC95% los AINEs que parecen tener mayor probabilidad de causar sangrado gastrointestinal son piroxicam seguido de diclofenaco, el AINE que muestra menor pro-

babilidad de riesgos gastrointestinales sigue siendo el paracetamol.

Respecto al daño hepático, la nimesulida sigue siendo el AINE más hepatotóxico seguido de paracetamol.

No se realizó el método estadístico para problemas cardiovasculares debido a que en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia sólo existen dos casos de problema cardiovascular (un infarto de miocardio relacionado con la administración de diclofenaco y un infarto cerebral relacionado con la administración de ibuprofeno).

DISCUSIÓN

Los AINEs con más reacciones adversas a medicamentos reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia por la población mexicana es el metamizol, ketorolaco, diclofenaco y paracetamol.

Las reacciones adversas reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia para estos medicamentos se consideran conocidas (previamente descritas en la bibliografía).

La infranotificación sigue siendo un problema muy grande en México que dificulta tomar acciones que permitan garantizar la seguridad de estos medicamentos porque la incidencia de las

Cuadro 3. Medidas regulatorias tomadas con base en el riesgo

Tipo de riesgo	Medida regulatoria
Riesgo aceptable en condiciones de administración autorizadas	<ul style="list-style-type: none"> Vigilancia de rutina
Riesgo aceptable en ciertas condiciones	<ul style="list-style-type: none"> Restricción de indicaciones Introducción de contraindicaciones Restricción en ciertos tipos de población Realización de pruebas clínicas o analíticas Restricción del ámbito de la prescripción
Riesgo inaceptable en cualquier situación	<ul style="list-style-type: none"> Retirada: inmediata o progresiva

Cuadro 4. Cuantificación de riesgos gastrointestinales asociados con la administración de AINEs

Medicamento	Sangrado GI	ROR	IC95%	PRR	IC95%
Sulindaco	2	1.61	0.39-6.70	1.59	0.38-6.60
Meloxicam	3	1.94	0.60-6.29	1.9	0.59-6.15
Piroxicam	6	2.94	1.26-6.88	2.82	1.21-6.58
Ibuprofeno	9	1.29	0.64-2.56	1.28	0.64-2.55
Naproxeno	20	1.91	1.17-3.14	1.88	1.14-3.08
Paracetamol	9	0.7	0.35-1.39	0.7	0.35-1.40
Diclofenaco	37	2.81	1.87-4.23	2.72	1.81-4.09

Cuadro 5. Cuantificación de riesgos hepáticos asociados con la administración de AINEs

Medicamento	Hepático	ROR	IC95%	PRR	IC95%
Nimesulida	6	33.4	10.63- 104.94	31.99	10.19 - 100.46
Paracetamol	3	2.56	0.69-9.47	2.55	0.69-9.44
Diclofenaco	1	0.52		0.52	

mismas está muy por debajo de lo reportado en la bibliografía.

Los resultados obtenidos muestran que las mujeres tienen mayor susceptibilidad de padecer reacciones adversas a medicamentos por AINEs no selectivos, hecho que podría explicarse con los siguientes supuestos.

- a. En México existe mayor población de sexo femenino en comparación con el masculino.
- b. Las mujeres tienden a tener mayor cantidad de tejido adiposo, lo que permite mayor acumulación del medicamento en el sistema que a su vez favorece la aparición de reacciones adversas a medicamentos, así como mayor cantidad de hormonas.
- c. La administración de analgésicos es mayor en la población femenina en comparación a la masculina.

El grupo etario más susceptible de padecer una reacción adversa a medicamentos fue de 45 a 65 años. Existen varias justificaciones para explicar este suceso.

- a. La población adulta es más susceptible de padecer una reacción por acumulación del medicamento dentro del organismo, este efecto de acumulación puede deberse a varios factores, entre los que se mencionan los siguientes: función hepática y renal disminuida, menor volumen de distribución, menor cantidad de proteína plasmática, etc.
- b. En este grupo de población, generalmente las personas cursan con algún cuadro de dolor crónico, como artritis, artrosis, lumbalgia, etc., por lo que el consumo de AINEs se vuelve más frecuente durante esta etapa de la vida.

Los principales notificadores para este grupo de medicamentos fueron los centros estatales



y centros institucionales, que brindan siempre un alto grado de calidad en la información contenida en las notificaciones, lo que facilita el establecimiento de una relación causal entre el medicamento y la manifestación clínica, lo que queda demostrado en la **Figura 4** donde se observa que sólo en 3.33% no pudo establecerse una asociación causal.

La mayor parte de las reacciones adversas se clasificaron como leves o moderadas conocidas, la frecuencia de estas reacciones adversas a medicamentos se encuentra dentro de los valores encontrados en la bibliografía internacional para este tipo de medicamentos, lo que dificulta al Centro Nacional de Farmacovigilancia poder generar una señal.

Las reacciones adversas a medicamentos en piel fueron las más reportadas: erupción cutánea (n = 710), prurito (n = 481), eritema (n = 195), trastorno en la zona de aplicación (n = 158) y urticaria (n = 92). Una explicación para este suceso es que estas manifestaciones clínicas siempre se atribuyen al consumo de un medicamento además de ser fácilmente visibles.

- a. El método cualitativo sigue siendo muy difícil de aplicar por el Centro Nacional de Farmacovigilancia debido a las siguientes situaciones:
- b. *Información ya conocida.* Los principales notificadores de reacciones adversas a medicamentos para este grupo terapéutico son centros estatales y centros institucionales, que dan alta calidad de la información, lo que facilita la aplicación de algoritmos y poder establecer una asociación causal, la que generalmente se encuentra entre probable y posible. Sin embargo, el problema radica en que actualmente los centros estatales y centros institucionales reportan reacciones adversas conocidas, por tanto, no puede

efectuarse la generación de señales. Derivado de lo anterior el Centro Nacional de Farmacovigilancia sigue realizando actividades de fomento a la notificación, con la finalidad de que los centros institucionales, centros estatales y profesionales de la salud no sólo reporten las reacciones adversas a medicamentos conocidas (erupción cutáneas, prurito, etc.) sino también lo que hasta el momento no se sospecha pueda atribuirse a un medicamento y que podría considerarse en un inicio reacción adversa a medicamentos no relacionada con el medicamento (problemas cardiovasculares, hepáticos, hematológicos, etc.). Esto es la finalidad de los programas de Farmacovigilancia, detectar reacciones adversas a medicamentos inesperadas, verificar si existe una relación causal y finalmente tomar medidas administrativas en pro de la salud de nuestra población.

- c. *Información incompleta.* En la actualidad en nuestra base de datos existen reacciones adversas a medicamentos graves como muertes relacionadas con la administración de AINEs; sin embargo, esta información es proveniente de la IQF, en cuyas notificaciones no se establecen las causas que originaron la muerte, las fechas de inicio y término de tratamiento y de la reacción adversa a medicamentos, por lo que es imposible para el Centro Nacional de Farmacovigilancia establecer una relación causal.
- d. *Infranotificación.* Se sabe que las señales pueden generarse por un incremento en reacciones adversas a medicamentos conocidas; sin embargo, en México el número de reacciones adversas a medicamentos reportadas está muy por debajo de lo esperado (tomando como base lo que indica la bibliografía) en relación con las

grandes cantidades de medicamento que anualmente consume nuestra población.

Hasta el momento el método cuantitativo sigue siendo el más utilizado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia para la generación de señales y ha generado los siguientes resultados:

- a. Piroxicam y diclofenaco mostraron ser los AINEs con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, esto difiere de lo publicado por otras agencias regulatorias que mencionan que el AINE con mayor riesgo gastrointestinal es el naproxeno, asimismo, de acuerdo con la bibliografía internacional y con los resultados de este estudio el medicamento menos gastrotóxico sigue siendo el paracetamol, aunque es un problema del que no está totalmente exento.
- b. En términos de daño hepático, la nimesulida sigue siendo el medicamento con mayor riesgo (la COFEPRIS emitió con base en la evidencia presentada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomendaciones que implican no prescribir en población pediátrica, que deberán cumplir todos los titulares de registro sanitario que contengan medicamentos con este principio activo), seguido por el paracetamol (actualmente el Centro Nacional de Farmacovigilancia está realizando análisis de la información con la finalidad de emitir recomendaciones que garanticen la administración segura de los medicamentos que contengan este principio activo, hasta ahora se han emitido dos comunicados en la página de la COFEPRIS que informan a los profesionales de la salud y a sus consumidores de los riesgos hepáticos de este medicamento).
- c. Debido a la infranotificación que existe en nuestro país, sigue siendo imposible para

el Centro Nacional de Farmacovigilancia conocer cuál es el riesgo cardiovascular al que está expuesta nuestra población consumidora de AINEs no selectivos, por lo que trabajar en la estimulación del reporte sigue siendo una tarea prioritaria para todos los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia de México.

El metamizol fue el medicamento con más reacciones adversas a medicamentos reportadas, este medicamento se ha retirado en varios países por causar reacciones hematológicas, principalmente agranulocitosis; sin embargo, durante el periodo revisado sólo ocurrió un caso de agranulocitosis en el que no estaba implicado el metamizol.

Las reacciones dermatológicas de importancia (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell) se manifestaron mayormente con nimesulida.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia sigue haciendo las mismas recomendaciones que otras agencias regulatorias han emitido en sus páginas web con respecto a la administración segura de AINEs.

- a. Prescribir cualquier AINE sólo cuando sea estrictamente necesario.
- b. Prescribir la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.
- c. Seguir estrictamente las recomendaciones establecidas en el etiquetado.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió conocer los riesgos relacionados con AINES no selectivos en la población mexicana, así como cuáles son las reacciones adversas más frecuentes causadas por estos



medicamentos. La infranotificación en nuestro país sigue siendo muy alta; sin embargo, este estudio da un posible comportamiento del perfil de seguridad de los AINEs no selectivos en nuestra población, esta información podrá ser utilizada por la agencia reguladora nacional con la finalidad de llevar a cabo acciones que permitan disminuir los riesgos y con ello proteger la salud de la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

- Administration, F. a. (13 de enero de 2011). Food and Drug Administration. Obtenido de FDA Press Release: FDA limits acetaminophen in prescription combination products; requires liver toxicity warnings : <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm>
- Administration, F. a. (13 de enero de 2011). Food and Drug Administration Home Page. Obtenido de FDA Consumer Update: New Steps Aimed at Cutting Risks from Acetaminophen : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm239747.htm>
- Administration, F. a. (28 de abril de 2014). Food and Drug Administration. Obtenido de FDA reminds health care professionals to stop dispensing prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm394916.htm>
- Administration, F. a. (26 de marzo de 2014). *Food and Drug Administration Home Page*. Obtenido de All manufacturers of prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen have discontinued marketing: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm390509.htm>
- Farmacovigilancia, C. N. (14 de octubre de 2014). Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Obtenido de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: [file:///C:/Users/rrios/Downloads/Comunicado%20Diclofenaco%20correccion%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/rrios/Downloads/Comunicado%20Diclofenaco%20correccion%20(4).pdf)
- Farmacovigilancia, C. N. (07 de enero de 2015). Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Obtenido de Comunicado dirigido a los profesionales de la salud y a la población en general: Uso para consumidores de antigripales y medicamentos contra el dolor.: [file:///C:/Users/rrios/Downloads/COMUNICADO%20PARACETAMOL180215%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/rrios/Downloads/COMUNICADO%20PARACETAMOL180215%20(4).pdf)
- Farmacovigilancia, C. N. (2015 de junio de 2015). Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Obtenido de Comunicado dirigido a los profesionales de la salud y a la población en general: Riesgo cardiovascular asociado a dosis altas de Ibuprofeno.: [file:///C:/Users/rrios/Downloads/comunicado%20ibuprofeno%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/rrios/Downloads/comunicado%20ibuprofeno%20(3).pdf)
- Medicamento, A. E. (06 de mayo de 2002). Agencia Española del Medicamento. Obtenido de Nimesulida: suspensión cautelar de comercialización: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-03_nimesulida.htm
- PARF), R. P. (s.f.). Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Obtenido de Señales en Farmacovigilancia: [file:///C:/Users/rrios/Downloads/Consulta_publica_senales_en_farmacovigilancia%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/rrios/Downloads/Consulta_publica_senales_en_farmacovigilancia%20(6).pdf)
- Sanitarios, C. F. (2013 de enero de 2013). *NOM-220-SSA1-2012*. Obtenido de NOM-220-SSA1-2012. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia : http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

El estándar de oro en el tratamiento de la hiperuricemia y gota



Mejora el pronóstico de los pacientes porque...^(1,2)

- **Reduce el ácido úrico sérico remitiendo los eventos agudos de gota**
- **Mejora la función renal en nefrolitiasis por ácido úrico**

¹ Gómez-Puerta JA. Gota: nuevos conceptos patogénicos y nuevos agentes terapéuticos. Rev Colomb Reumatol Vol. 18 Núm. 3, septiembre 2011, pp. 163-174

² Restrepo JP, Pascual E. Gota en el anciano. Rev Colomb Reumatol Vol. 15 No. 1, Marzo 2008, pp. 12-19



Valor del índice proteína C reactiva/albumina en el diagnóstico de sepsis

Consuelo Estephani Arellano-Navarro,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² César Iván Elizalde-Barrera,² Alberto Francisco Rubio-Guerra,³ Ana Karen Garro-Almendaro,¹ Francisco Javier González-Moreno¹

Resumen

ANTECEDENTES: La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, en esta enfermedad el efecto de la respuesta inflamatoria puede empeorar el pronóstico del paciente.

OBJETIVO: Averiguar si existe correlación entre el índice proteína C reactiva (PCR)/albúmina y las escalas SOFA y qSOFA a fin de establecer su utilidad como herramienta diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal analítico, realizado de julio de 2016 a junio de 2017 en el Servicio de Urgencias del Hospital General Xoco, SEDESA. Se incluyeron pacientes en quienes se estableció diagnóstico de sepsis mediante las escalas SOFA y qSOFA en quienes se determinó el índice PCR/albúmina, posteriormente se procedió a buscar correlación entre estas mediciones.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes. No se observó correlación entre los puntajes qSOFA ($p = 0.79$) y SOFA ($p = 0.40$) con el índice PCR/albúmina. El índice PCR/albúmina fue menor en el sexo femenino ($p = 0.03$). Se encontró una relación estadísticamente significativa de la muerte hospitalaria con un índice PCR/albúmina menor ($p = 0.05$). Otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad ($p = 0.01$) y la escala SOFA ($p = 0.02$).

CONCLUSIONES: No existe correlación significativa entre el índice PCR/albúmina y los puntajes qSOFA y SOFA en el diagnóstico de sepsis. Se encontró un índice PCR/albúmina menor en los pacientes del sexo femenino y que tuvieron muerte hospitalaria. Otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad y el puntaje SOFA.

PALABRAS CLAVE: Sepsis; proteína C reactiva; SOFA.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.
² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
³ Jefe de Enseñanza.
Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

Recibido: 10 de septiembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dra. Consuelo Estephani Arellano Navarro
fanni789@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arellano-Navarro CE, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI, Rubio-Guerra AF y col. Valor del índice proteína C reactiva/albumina en el diagnóstico de sepsis. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):188-195.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1573>



Med Int Méx. 2018 March;34(2):188-195.

Value of C-reactive protein (CRP)/albumin index in the diagnosis of sepsis.

Consuelo Estephani Arellano-Navarro,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² César Iván Elizalde-Barrera,² Alberto Francisco Rubio-Guerra,³ Ana Karen Garro-Almendaro,¹ Francisco Javier González-Moreno¹

Abstract

BACKGROUND: Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, in this entity the impact of the inflammatory response can worsen the patient's prognosis.

OBJECTIVE: To find out if there is a correlation between the C-reactive protein (CRP)/albumin index and SOFA and qSOFA scores that allow us to establish its utility as a diagnostic tool.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional analytical study carried out from July 2016 to June 2017 at the Emergency Department of the General Hospital Xoco, SEDESA. We included patients who were diagnosed with sepsis using SOFA and qSOFA scales in whom the CRP/albumin index was determined. We then proceeded to search for correlation between these measurements.

RESULTS: There were included 30 patients. There was no correlation between qSOFA ($p = 0.79$) and SOFA ($p = 0.40$) scores with the CRP/albumin index. This index was lower in females ($p = 0.03$). We found a statistically significant relationship of hospital death with a lower CRP/albumin index ($p = 0.05$). Other variables that correlated with death were age ($p = 0.01$) and SOFA ($p = 0.02$).

CONCLUSIONS: There is no significant correlation between CRP/albumin index and qSOFA and SOFA score in the diagnosis of sepsis. A lower CRP/albumin index was found in female patients and who died in hospital. Other variables that correlated with death were age and SOFA score.

KEYWORDS: Sepsis; C-reactive protein; SOFA.

ANTECEDENTES

La sepsis puede definirse como un conjunto de manifestaciones que son resultado de la respuesta aumentada y desmedida del huésped contra un organismo infectante.¹ Esta enfermedad con-

tinúa siendo la mayor causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y la primera causa de admisión a la unidad de cuidados intensivos.²

En el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico se esta-

bleció la definición operacional para uso de los trabajadores de la salud que consiste en el reconocimiento de insuficiencia orgánica en presencia o sospecha de infección, dejando de lado el término sepsis severa. Ésta puede demostrarse por diversas escalas, entre las más validadas está SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), este modelo considera un puntaje de 2 o mayor como positivo para sepsis con foco infeccioso sospechado o diagnosticado, o la elevación de dos puntos sobre un basal previo.³ La evidencia respalda la utilidad de esta evaluación; sin embargo, su determinación puede encontrarse limitada de manera inicial hasta obtener los estudios de laboratorio posteriores al ingreso del paciente, por lo que en 2016 el tercer consenso internacional para la definición de sepsis plantea la realización de manera inicial de la escala qSOFA (*quick SOFA*), que es un modelo resumido del SOFA completo, mismo que ha demostrado rendimiento similar a la versión completa al ingreso hospitalario, un puntaje ≥ 2 permite establecer el diagnóstico de sepsis.³

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y el efecto de la inflamación puede empeorar las enfermedades crónicas, lo que es el mayor determinante de resultados adversos a largo plazo.⁵ Los biomarcadores pueden utilizarse como factores de pronóstico independientes para evaluar la mortalidad en pacientes con sepsis, constituyendo así una medición objetiva que refleja el proceso inflamatorio y la respuesta del mismo al tratamiento.^{4,5} Trabajos recientes encontraron que la concentración de proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y al egreso de la unidad de cuidados intensivos. Una concentración incrementada de PCR al egreso de la UCI es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a tal servicio.² Existen también estudios que relacionan las concentraciones de proteína C reactiva con el diagnóstico y la

evolución intrahospitalaria en los pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica.^{6,7}

La albúmina, además de regular el transporte y la disponibilidad de numerosos compuestos químicos y moléculas en el sistema vascular sanguíneo, también es un potente marcador pronóstico en enfermedades infecciosas, porque sus concentraciones disminuyen durante la respuesta en la fase aguda de los procesos infecciosos.⁶ La sepsis puede inducir hipoalbuminemia debida a diferentes mecanismos fisiopatológicos y ésta, a su vez, puede exacerbar la severidad de la primera.⁸⁻¹⁰

La relación proteína C reactiva/albúmina se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con cáncer.¹¹ Las dos proteínas forman parte de un grupo denominado proteínas de fase aguda, cuya característica principal es que varían su concentración plasmática al menos 25% en respuesta al estímulo de ciertas citocinas producidas durante diferentes tipos de procesos inflamatorios en los que está implicado algún grado de daño tisular.¹²⁻¹⁵

De acuerdo con lo descrito, debido al cambio que se produce en la síntesis de proteínas a nivel hepático por el proceso séptico, se propone que un índice que incluya proteína C reactiva y albúmina, la primera en el numerador y la segunda en el denominador, será mayor en el proceso séptico y tendrá una correlación directamente proporcional con los puntajes qSOFA y SOFA en los pacientes.¹⁶⁻¹⁸

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, observacional, en el que se estudiaron pacientes del Hospital General Xoco, SEDESA, a su ingreso al servicio de urgencias. Se eligieron pacientes con diagnóstico de sepsis sin importar la causa de la misma, así como el servicio tratante definitivo (Medicina



Interna o Cirugía General). Se realizó determinación de constantes vitales, valoración del estado mental (mediante escala de coma de Glasgow), así como cálculo de la escala qSOFA, posteriormente se hicieron exámenes de laboratorio, que incluyeron proteína C reactiva y albúmina. Finalmente, con los análisis de laboratorio, se realizó determinación del puntaje SOFA. Los pacientes mayores de 16 años en quienes se estableció el diagnóstico de sepsis por la escala qSOFA o SOFA se incluyeron en el estudio. Los pacientes que no eran de reciente ingreso hospitalario, con antecedente de desnutrición proteico-calórica (ya sea secundaria a baja ingesta o concomitante con enfermedades crónicas, con enfermedades reumatológicas, diagnóstico de cáncer o con antecedente de tratamiento antibiótico reciente) se excluyeron del estudio.

Análisis estadístico

Para la descripción de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central como media, mediana, desviaciones estándar y percentiles de acuerdo con los tipos de variables (cualitativas nominales, cuantitativas continuas o discretas). Las pruebas estadísticas se eligieron de acuerdo con la distribución de las variables (paramétricas y no paramétricas), utilizando coeficiente de correlación de Spearman, χ^2 o ANOVA según fuera el caso. Los cálculos previamente descritos se llevaron a cabo en el programa STATA en su versión 11.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes a su llegada al servicio de urgencias del Hospital General Xoco en quienes se estableció el diagnóstico de sepsis de acuerdo con el puntaje qSOFA o SOFA, de los que 20 (67%) eran hombres; la media de edad fue de 46.85 ± 14.75 y 59.6 ± 21.47 años en hombres y mujeres, respectivamente. Los pacientes incluidos se clasificaron de acuerdo

con el foco infeccioso (tejidos blandos: 17%, gastroenteritis probablemente infecciosa: 7%, neumonía: 50%, abdominal quirúrgico: 13%, sinusitis: 3%, urinario: 10%), comorbilidades (ninguna: 50%, diabetes mellitus 2: 20%, hipertensión arterial: 10%, gota: 7%, hipotiroidismo: 4%, epilepsia: 3%, poliposis adenomatosa familiar: 3%).

Se determinó el índice de masa corporal y se hicieron exámenes de laboratorio y gasometría arterial que incluyeron glucosa, creatinina, bilirrubinas, biometría hemática para el cálculo de la escala SOFA, así como albúmina y proteína C reactiva (**Cuadro 1**).

La distribución del puntaje qSOFA en la población estudiada se ubicó en su mayor parte fuera del rango para el diagnóstico de sepsis (puntaje 0: 23%, 1: 33%, 2: 37%, 3: 7%), sin embargo, gracias a la consideración y cálculo del puntaje SOFA al ingreso hospitalario fue posible incluir a los pacientes en el estudio cuando el puntaje de esta última escala fue ≥ 2 .

No hubo diferencias significativas entre los grupos con diferente puntaje qSOFA y el índi-

Cuadro 1. Descripción general de la muestra

Variable	Media o mediana	Desviación estándar o p25-75
Edad	51 ^δ	± 17.97
Albúmina	2.45 ^δ	± 0.80
Proteína C reactiva	21.33 ^δ	± 11.26
SOFA*	6 ^ε	4-7
IMC*	27.5 ^ε	22.4-30.1
Índice proteína C reactiva/albúmina	9.36 ^δ	± 5

* Estas variables tuvieron distribución no paramétrica por lo que se utilizó mediana y p25- p75.

^δ Media.

^ε Mediana.

ce PCR/albúmina, esto se estableció mediante la prueba ANOVA $p = 0.79$. En el caso del estudio de la relación existente entre el índice proteína C reactiva/albumina con el puntaje SOFA se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman que resultó en -0.09 con $p = 0.40$. En la **Figura 1** se observa la ausencia de correlación entre la escala SOFA y el índice PCR/albumina.

Posteriormente se procedió a evaluar si había diferencias en el índice proteína C reactiva/albumina entre los subgrupos de acuerdo con el sexo de los pacientes (mujeres: 6.66 ± 4.37 vs hombres 10.71 ± 4.83 , $p = 0.03$), foco infeccioso causante de sepsis ($p = 0.48$) y comorbilidades ($p = 0.57$), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las dos últimas.

De manera adicional a lo evaluado, se registró la mortalidad en los pacientes incluidos, el tiempo de estancia hospitalaria más prolongado fue de 10 días, por lo que el desenlace descrito corresponde a ese periodo. Los resultados de este análisis se observan en el **Cuadro 2**.

Para la comparación de promedios del índice proteína C reactiva/albumina de acuerdo con la mortalidad se realizó prueba t de Student

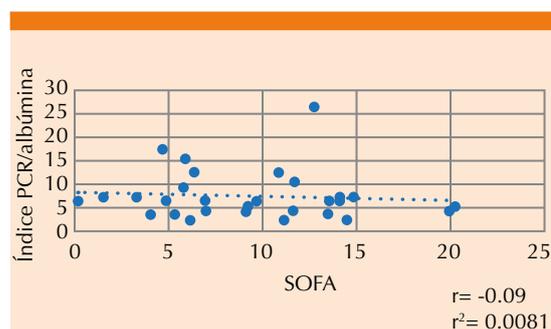


Figura 1. Gráfico de dispersión que muestra la ausencia de correlación entre el índice proteína C reactiva/albumina y la escala SOFA.

y se encontró una diferencia estadísticamente significativa: muerte: 6.24 contra no muerte: 10.31 ($p = 0.05$).

Se observó, además, que la edad y el puntaje SOFA tienen relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Sin embargo, no es posible observar una relación entre estas tres variables.

Se observó también mayor mortalidad en el sexo femenino, lo que según se muestra en la **Figura 2** puede deberse a que las participantes en el estudio tuvieron una puntuación mayor de la escala SOFA.

DISCUSIÓN

La sepsis continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, debido a esto, los estudios para desarrollar escalas que permitan su diagnóstico más temprano y tratamiento oportuno continúan siendo una de las principales líneas de investigación en esta área.

En 2016 se publicó el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico que propone la utilización de la escala qSOFA asociada con infección para el diagnóstico temprano de este padecimiento.³

Asimismo, la escala SOFA es de las más usadas para el diagnóstico de sepsis con puntaje mayor o igual a 2 o elevación de dos puntos sobre el basal previo;³ sin embargo, esta escala tiene la limitante de no poder calcularse hasta la obtención de los exámenes de laboratorio iniciales.

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y puede influir en el comportamiento de las comorbilidades del paciente y los resultados a largo plazo.⁵ La medición de esta respuesta puede efectuarse mediante la



Cuadro 2. Registro de mortalidad de acuerdo con los tipos de variables

Variables cuantitativas				Variables cualitativas			
Variable	Supervivió (núm.)	No supervivió (núm.)	p	Variable	Supervivió (%)	No supervivió (%)	p
PCR/albumina	10.31 ± 4.73	6.24 ± 4.92	0.05	Sexo			
				Hombre	19 (83)	1 (14)	0.002
				Mujer	4 (17)	6 (86)	M:H: 12:1
Edad	44.39 ± 13.71	73.14 ± 11.55	0.01	Foco infeccioso			
				Tejidos blandos	5 (21.7)	*	
				Gastroenteritis probablemente infecciosa	9 (4.4)	1 (14)	0.23
				Neumonía	1 (39.1)	6 (86)	
				Abdominal	4 (17.4)	*	
				Sinusitis	1 (4.4)	*	
				Urinario	3 (13)	*	
SOFA	5.91 ± 4.86	10.85 ± 4.29	0.02	Comorbilidades			
				Ninguna	14 (61.5)	1 (29)	
				Diabetes mellitus 2	4 (17.5)	2 (29)	
				Hipertensión arterial	1 (4)	2 (14)	
				Gota, hiperuricemia	1 (4)	1 (14)	0.05
				Hipotiroidismo	1 (4)	1 (14)	
				Epilepsia	1 (4)	*	
				Poliposis adenomatosa familiar	1 (4)	*	
IMC	28.10 ± 6.58	25.56 ± 4.41	0.35				

* No hubo defunciones.

determinación de diferentes biomarcadores, entre los que se encuentran las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva y la albúmina.

Ranzani y su grupo propusieron en 2013 la utilización del índice proteína C reactiva/albumina para predecir la mortalidad a 90 días de los pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos (UCI), encontraron que la proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y después del egreso de la UCI. Además, la concentración alta de PCR es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a

la unidad de cuidados intensivos.² También existen estudios que vinculan las concentraciones de proteína C reactiva con el diagnóstico y la evolución intrahospitalaria en los pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica.⁶ Otros autores han utilizado también este índice como marcador pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón.

Nuestro estudio intentó demostrar la utilidad del índice proteína C reactiva/albumina para el diagnóstico de sepsis, esto mediante el establecimiento de una correlación con las escalas qSOFA y SOFA.

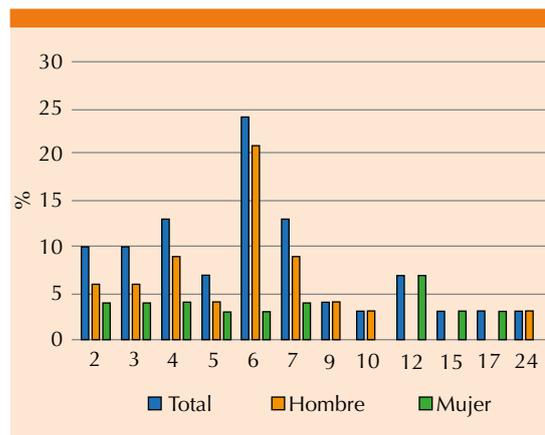


Figura 2. Distribución del puntaje SOFA por sexo.

Como puede observarse en los resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas del puntaje PCR/albúmina con los distintos puntajes de qSOFA ($p = 0.79$) y SOFA ($p = 0.40$). Al analizar la correlación de ese índice con otras variables de estudio se observa que es significativamente menor en el sexo femenino ($p = 0.03$), sin que tengamos una explicación plausible al respecto. No se encontró correlación con el foco infeccioso ($p = 0.48$) y comorbilidades ($p = 0.57$) de los pacientes incluidos.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el índice proteína C reactiva/ albúmina con la muerte hospitalaria con un valor de $p = 0.05$; sin embargo, pese a lo esperado, se encontró mayor mortalidad a menor índice. Otras variables que se relacionaron con la muerte fueron la edad ($p = 0.01$) y la escala SOFA ($p = 0.02$).

Se encontró mayor mortalidad relacionada con el sexo femenino; sin embargo, como puede verse en la **Figura 2**, esto se debe a que la mayor parte de la población con puntaje SOFA más alto perteneció a este sexo.

Los estudios previos que utilizaron el índice proteína C reactiva/ albúmina se realizaron con

el fin de encontrar la utilidad de éste como factor pronóstico en pacientes críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos, pacientes con cáncer o enfermedad renal crónica. Sin embargo, éste es el primero en el que se evalúa el valor de este índice como herramienta diagnóstica de sepsis.

Además, en este estudio se logró establecer una relación entre la mortalidad y el índice proteína C reactiva/ albúmina; sin embargo, esta relación fue inversamente proporcional, esto podría explicarse por un defecto en la respuesta inflamatoria que impide que reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, se eleven de manera temprana, lo que empeora el pronóstico.

CONCLUSIONES

No existe una relación significativa entre el índice PCR/ albúmina y los puntajes qSOFA y SOFA en el diagnóstico de sepsis, por lo que no es posible establecer su utilidad como herramienta diagnóstica. Se encontró relación entre el índice y el sexo, que fue significativamente menor en el sexo femenino. Se encontró que un índice proteína C reactiva/ albúmina más bajo se correlaciona significativamente con la muerte hospitalaria. A su vez, otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad y el puntaje SOFA.

REFERENCIAS

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-851. [PubMed: 23984731].
2. Ranzani OT, Zampieri FG. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS One* March 2013;8(3):e59321.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock Septic (Sepsis-3). *JAMA* 2016 February 23;315(8):801-810.
4. Cárdenas TM, Ensor J, Wakefield C, et al. Cross-validation of a sequential organ failure assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2012;27:673-680.



5. Kim HJ, Jin YA, Je ES. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0132109.
6. Hillas G, Vassilakopoulos T. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010;35:805-811.
7. Al-Subaie N, Reynolds T, Myers A, Sunderland R, et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2010;105(3):318-25.
8. Sun JK, Sun F, Wang X, Yuan ST, Zheng SY, Mu XW. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. *PeerJ* 3:e1267; DOI 10.7717/peerj.1267.
9. Bhattacharya B, Prashant A, Vishwanath P, Suma MN, Nataraj B. Prediction of outcome and prognosis of patients on mechanical ventilation using body mass index, SOFA score, C-reactive protein, and serum albumin. *Indian J Crit Care Med* 2011 Apr-Jun;15(2):82-87. doi: 10.4103/0972-5229.83011.
10. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol* 2012;36:136-143. DOI: 10.1159/000339940.
11. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, et al. Ratio of C-reactive protein/ albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Nature. Scientific Reports* 5:10481. DOI: 10.1038/srep10481.
12. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:803-810. DOI 10.1245/s10434-014-4048-0.
13. Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des* 2015;21(14):1862-1865.
14. Pepys M, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812. doi:10.1172/JCI200318921.
15. Guillén JA, Hawkins M, Mislov BE. Reactantes de fase aguda y su impacto en el estado nutricional. *Rev Med Cient* 2001;14(1):12-18.
16. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin, and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal* 1999;13(6):273-9. DOI:10.1002/(SICI)1098-2825.
17. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology* 2005;52(63):857-61.
18. Cardoso CR, Leite NC, Salles GF. Prognostic importance of C-reactive protein in high cardiovascular risk patients with type 2 diabetes mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016 Oct 26;5(11). pii: e004554.

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

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

Kastandi
está indicado en:

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

90 años
Senosiain®

Exea



Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México

Jorge Andrés Félix-Bulman,¹ B Gómez-Gómez,¹ C Ramírez-Angulo,² S Toriello-Martínez,² A Fragoso-González,⁵ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber⁴

Resumen

ANTECEDENTES: En la actualidad la Asociación Americana de Diabetes (ADA) acepta el uso de tres pruebas para el diagnóstico de diabetes mellitus, que incluyen la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c).

OBJETIVO: Evaluar si la cifra establecida de HbA1c de 6.5% para el diagnóstico de diabetes mellitus es válida para la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, transversal y analítico en el que en octubre de 2016 se incluyeron personas en quienes se determinó HbA1c en sangre capilar y glucemia en sangre venosa.

RESULTADOS: Se incluyeron 388 pacientes. Se determinó que ni la edad ni el sexo predisponen a la obtención de una cifra determinada de HbA1c. La prueba de HbA1c capilar tendió a diagnosticar mayor número de casos de prediabetes (170 vs 63) y diabetes (27 vs 13) en comparación con la prueba de glucosa sérica, con diferencia en el número de personas sanas entre ambos grupos de 121 (191 personas sanas con HbA1c y 312 personas sanas con glucosa sérica); sin embargo, ambas variables compartieron 90.2% de similitud ($p < 0.001$). Se obtuvo un nuevo nivel de corte de HbA1c para el diagnóstico de diabetes de 6.65% (con sensibilidad y especificidad de 76 y 97%, respectivamente).

CONCLUSIÓN: Con el nuevo punto de corte disminuyó la incidencia de casos de diabetes en el grupo de HbA1c, con reducción de 7 a 4.9% (27 a 19 casos).

PALABRAS CLAVE: Diabetes, hemoglobina glucosilada.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):196-203.

Adjustment of the glycated hemoglobin value to diagnose diabetes mellitus in Mexico.

Jorge Andrés Félix-Bulman,¹ B Gómez-Gómez,¹ C Ramírez-Angulo,² S Toriello-Martínez,² A Fragoso-González,⁵ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber⁴

Abstract

BACKGROUND: Nowadays, the American Diabetes Association (ADA) recognizes the use of three tests for the diagnosis of diabe-

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

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

⁵ Actuaria titulada por la Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 8 de noviembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dr. Jorge Andrés Félix Bulman
jaf84@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Félix-Bulman JA, Gómez-Gómez B, Ramírez-Angulo C, Toriello-Martínez S y col. Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):196-203.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1902>



tes mellitus, including the determination of glycated hemoglobin (HbA1c).

OBJECTIVE: To evaluate if the established value of 6.5% of glycated hemoglobin for the diagnosis of diabetes mellitus is applicable to the Mexican population.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, transversal and analytic study was done in October 2016 in persons that were subjected to a capillary test for HbA1c and serum glucose.

RESULTS: There were included 388 subjects in whom it was determined that the age and the sex did not influence on the obtaining of a determinate level of HbA1c. Capillary HbA1c test tended to diagnose a greater number of cases of prediabetes (170 vs 63) and diabetes (27 vs 13) compared with serum glucose test, with a difference in the number of healthy persons between the two groups of 121 (191 healthy persons with HbA1C and 312 healthy persons with serum glucose); however, both variables shared a 90.2% of similarity ($p < 0.001$). It was obtained a new threshold of HbA1C for the diagnosis of diabetes of 6.65% (with sensitivity and specificity of 76% and 97%, respectively).

CONCLUSION: With the new cutoff value the incidence of cases of diabetes decreased in the HbA1c group, with a reduction of 7% to 4.9% (27 to 19 cases).

KEYWORDS: Diabetes; Glycated hemoglobin.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es la enfermedad del sistema endocrino más frecuente, la hiperglucemia crónica resultante contribuye a la aparición de complicaciones macro y microvasculares, entre las últimas destacan: nefropatía, neuropatía y retinopatía diabéticas.^{1,2}

En 2012 el Instituto Nacional de Salud Pública comunicó los resultados obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). En este informe se identificó que 9.2% de los adultos de nuestro país tenía diagnóstico de diabetes. En México existen alrededor de 3,500,000 personas en quienes no se ha establecido el diagnóstico de diabetes mellitus; sin embargo, padecen la enfermedad y el incremento esperado es de 323,000 personas/año. Para el año 2030 se pronostica

un aumento en la incidencia global, aproximadamente 39.9 millones de casos, con ascenso en la posición de principales causas de mortalidad, ubicándola en el número 7 de la lista.³

En la actualidad la Asociación Americana de Diabetes (ADA) acepta el uso de tres pruebas para el diagnóstico de diabetes mellitus; HbA1c, cifra de glucosa sérica en ayuno y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, porque sus tres valores de corte se asocian independientemente con una probabilidad similar de padecer retinopatía diabética.⁴⁻⁶

La hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) representa 3 a 6% de la hemoglobina total en personas sanas, es la más abundante y estable de los tres tipos de hemoglobina glucosilada que se conocen (A1a, A1b y A1c), además, es la más proporcional a la concentración de glucosa plas-

mática, reflejada en los eritrocitos en su periodo de vida de 120 días.³

Los resultados de los estudios epidemiológicos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostraron la relación entre las concentraciones de HbA1c y la aparición de complicaciones crónicas por diabetes, así como la alta sensibilidad de la hemoglobina glucosilada como marcador de control glucémico, con reducción estadísticamente significativa de las complicaciones micro y macrovasculares cuando se alcanzan concentraciones de ésta menores a 7%.¹⁻³

En la actualidad las guías internacionales especifican que el porcentaje de HbA1c debe determinarse en sangre venosa, utilizando una prueba que esté validada y estandarizada con base en las referencias del estudio DCCT; sin embargo, las pruebas realizadas en el punto de atención o de cuidado (*point of care*) en sangre capilar han sido aceptadas por los pacientes y son muy útiles en escenarios donde los servicios de laboratorio clínico no están disponibles.⁴

Las pruebas en el punto de atención (*point of care*) se refieren a los estudios que se realizan en o cerca del sitio de atención del paciente, los resultados se obtienen con gran rapidez, lo que facilita la eficacia de los sistemas de salud y el apego al tratamiento, porque implica menor número de visitas a laboratorios clínicos y la obtención prácticamente inmediata de resultados permite realizar los ajustes necesarios en el tratamiento al instante, además, con este tipo de análisis, se facilita el acceso a la prueba de HbA1c.

Al igual que las pruebas de HbA1c de laboratorio, las pruebas de HbA1c en el punto de atención deben estar certificadas por el Programa Nacional de Estados Unidos de Estandarización de la Hemoglobina Glucosilada (NGSP).²

El objetivo de este estudio es estimar el punto de corte adecuado de HbA1c para una concentración de glucosa plasmática de 126 mg/dL en una población mexicana adulta, utilizando para la determinación de HbA1c un equipo de tipo punto de atención (*point of care*). En población mexicana, la relación entre las concentraciones de HbA1c y de glucemia sérica no se ha evaluado previamente, por lo que, además, mediante el análisis de esta relación se pretende dilucidar si el valor de corte de 6.5% para el diagnóstico de diabetes mellitus es válido en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal y analítico, realizado en el Hospital Ángeles Pedregal en la Ciudad de México, durante el mes de octubre de 2016. Las personas incluidas en el estudio participaron de manera voluntaria, los únicos criterios de selección utilizados fueron: personas mayores de 18 años y exclusivamente nacidos en México, se excluyeron de la muestra personas que tuvieran diagnóstico de diabetes, porque por su condición fisiopatológica tienen irregularidades en las concentraciones de HbA1c. A todos los participantes se les determinó HbA1c en sangre capilar y glucemia en sangre venosa. El trabajo fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Ángeles Pedregal, con número de registro 2433.

Características de la prueba de HbA1c capilar

Dispositivo: DCA Vantage Analyzer; número de licencia: 76034; fecha de emisión: enero de 2008; fabricante: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; método de la prueba: inmunoensayo de inhibición de la aglutinación en látex; muestra de sangre, capilar o venosa (1 µL); tiempo de procesamiento: 6 minutos; interferencia, variantes anormales de hemoglobina (HbC, HbE, HbF > 10-15%); certificación: NGSP.²



Características de la prueba de glucosa plasmática

Dispositivo: ARCHITECT c8000; fabricante: Abbott Laboratories; método: fotometría, potenciometría y turbidimetría.

Análisis estadístico

Primero se realizó un análisis descriptivo, presentando medias y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas con porcentajes válidos observadas para variables cualitativas. Se continuó con el desarrollo de pruebas de bondad de ajuste a una distribución normal, para variables que describen la concentración de glucosa sérica y de HbA1c, utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se estableció un análisis bivariado aplicando pruebas de comparación de medias para variables agrupadas, como la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y la prueba Wilcoxon cuando las variables de comparación no se ajustaran a una distribución normal.

Por último, se realizaron pruebas ROCC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) con la intención de determinar un nuevo punto de corte que mejorará el diagnóstico de diabetes por medio del valor obtenido de hemoglobina glucosilada. Los datos de la curva ROCC reportada fueron el área bajo la curva, error estándar, nivel de significación (contrastando la hipótesis nula que afirma que el área bajo la curva es igual a 0.50) y el intervalo de confianza. Para encontrar el punto de corte más adecuado se calculó el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) y se reportó la sensibilidad y especificidad obtenida con base en la mejor cifra de este índice (el más cercano a 1) y que mejorará el diagnóstico de diabetes.

Para todas las pruebas se supuso un nivel de significación alfa de 0.05 y todos los análisis

estadísticos se realizaron con el Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS), versión 22.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 388 personas. Las características demográficas de la muestra se observan en el **Cuadro 1**. De los 388 participantes, 94 eran hombres (24.2%). La edad promedio fue de 39.6 ± 11.9 años y las características clínicas fueron las siguientes: índice de masa corporal: 27.9 ± 4.79 kg/m²; perímetro abdominal: 87 ± 13.2 cm; peso: 70.85 ± 14.5 kg; talla: 160 ± 32 cm; HbA1c: $5.86 \pm 1.21\%$ y glucosa plasmática: 100 ± 36 mg/dL.

La cifra promedio de índice de masa corporal (IMC) superó el punto de corte establecido por la Organización Mundial de la Salud para catalogarlo como sobrepeso, con únicamente 26.8% (n = 104) de la población analizada con IMC en el intervalo de normalidad (18.5 - 24.9 kg/m²);⁷ se observó prevalencia de sobrepeso de 44.3% y de obesidad de 29.9%.

Con el análisis bivariado que contrastó la edad y el sexo de la población con las medidas de glucosa sérica y HbA1c, se determinó que estas variables no están relacionadas con las pruebas glucémicas, dicho de otra manera, no predisponen a la obtención de una cifra determinada de HbA1c (**Cuadro 1**).

Se continuó observando las incidencias de casos de diabetes y prediabetes, según los puntos de corte establecidos por la ADA para glucosa sérica y porcentaje de HbA1c (**Cuadro 2**), fue notoria la diferencia entre los resultados obtenidos con ambas pruebas, porque la prueba de glucosa sérica tendió a diagnosticar menor número de casos de prediabetes y diabetes (170 vs 63 y 27 vs 13, respectivamente), con diferencia en el número de personas sanas de 121 (191 con HbA1c y 312 con glucosa sérica). Se calculó la

Cuadro 1. Características de la población (n = 388)

	Media (desviación estándar)	Glucosa sérica	HbA1c
Sexo³			
Femenino	294 (75.8)	Z = -1.806 ¹ p = 0.071	Z = -0.860 ¹ p = 0.390
Masculino	94 (24.2)		
Edad promedio (años)	39.64 (11.91)	Z = -17.07 ² p < 0.001	Z = -17.50 ² p < 0.001
Peso promedio (kg)	70.85 (14.52)		
Estatura promedio (cm)	160 (32)		
Perímetro abdominal promedio (cm)	87.03 (13.29)		
HbA1c (%)	5.86 (1.21)		
Glucosa plasmática (mg/dL)	100 (36)		
Índice de masa corporal promedio (kg/m ²) ³	27.94 (4.79)		
Normal	104 (26.8)		
Sobrepeso	168 (44.3)		
Obesidad	116 (29.9)		

¹ Prueba U de Mann-Whitney. ² Prueba de Wilcoxon. ³ N (%).

Cuadro 2. Incidencia de casos de diabetes y prediabetes

HbA1c	Núm. (%)
Normal ¹	191 (49.22)
Prediabetes ²	170 (43.81)
Diabetes ³	27 (6.95)
Glucosa sérica	
Normal ⁴	312 (80.4)
Prediabetes ⁵	63 (16.2)
Diabetes ⁶	13 (3.35)

¹ Concentración de HbA1c menor a 5.7%. ² Concentración de HbA1c igual o mayor a 5.7% y menor a 6.4%. ³ Concentración de HbA1c igual o mayor a 6.5%. ⁴ Concentración de glucosa sérica menor a 100 mg/dL. ⁵ Concentración de glucosa sérica igual o mayor a 100 mg/dL e igual o menor a 125 mg/dL. ⁶ Concentración de glucosa sérica igual o mayor a 126 mg/dL.

correlación existente entre las cifras de glucosa sérica y los porcentajes de HbA1c; se encontró que ambas variables compartían 90.2% de similitud, con correlación significativa porque se obtuvo un valor p < 0.001.

Mediante el análisis de la prueba ROCC (**Figura 1**) y la aplicación del índice de Youden se pretendió establecer un nuevo nivel de corte de HbA1c para el diagnóstico de diabetes, se obtuvieron tres cifras que fueron seleccionadas por tener sensibilidad y especificidad altas, así como índice de Youden cercano a la unidad: 6.25% (sensibilidad y especificidad de 84 y 92%, respectivamente), 6.35% (sensibilidad y especificidad de 84 y 93%, respectivamente) y 6.65% (sensibilidad y especificidad de 76 y 97%, respectivamente), con el objetivo de empatar los resultados obtenidos mediante la determinación de HbA1c con los obtenidos mediante la determinación de glucosa sérica (**Cuadro 3**).

Al realizar diferentes comparaciones, se detectaron 40 casos de diabetes mellitus mediante HbA1c utilizando el valor de 6.25%, 33 casos con el valor de 6.35% y 19 casos utilizando el valor de 6.65%, este último fue el más cercano al número de casos detectados por glucemia plasmática (13 casos).

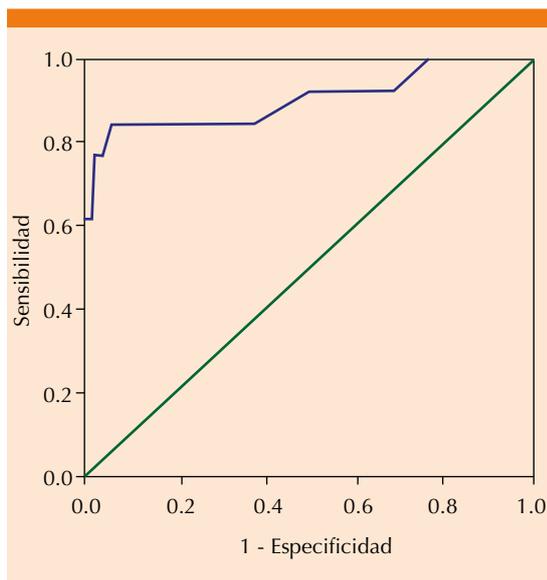


Figura 1. Curva ROCC para establecimiento del nuevo punto de corte de HbA1c.

El nuevo punto de corte de HbA1c se eligió tomando en cuenta las mejores condiciones estadísticas y con la intención de que se estableciera un valor diferente en comparación al ya establecido (6.5%) para mejorar la precisión diagnóstica. Con la utilización del nuevo punto de corte (6.65%) se disminuyó la incidencia de casos de diabetes en el grupo de HbA1c, con reducción de 7 a 4.9%.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue establecer el valor de HbA1c adecuado para una cifra de glucosa

plasmática de 126 mg/dL; se determinó que al incrementar el valor de corte de HbA1c ligeramente por encima del establecido (6.5%), se logra mayor correlación entre los resultados de ambas pruebas, hecho que creemos debería tomarse en cuenta cuando se utilizan estos exámenes como escrutinio para la detección de diabetes mellitus.

El renombrado estudio realizado en Estados Unidos en la población pima (nativos americanos) reveló que estas personas tenían un nivel de HbA1c medio 0.36% mayor en comparación con la población caucásica (6.1 vs 5.7%), esto sugiere que entre las poblaciones indígenas de América, el criterio de HbA1c $\geq 6.5\%$ para el diagnóstico de diabetes podría estar sesgado hacia la sobreestimación de la prevalencia de esta enfermedad y el umbral debería ajustarse para corregir este sesgo;^{4,6} un fenómeno similar podría estar ocurriendo en la población mexicana, con base en los resultados que hemos expuesto.

Una de las diferencias de este estudio en comparación con otros trabajos realizados en distintos países es que se utilizó un equipo tipo punto de atención (*point of care*), no se han realizado estudios previos que evalúen niveles de corte de HbA1c con este tipo de dispositivos, todos se han realizado con determinaciones de HbA1c en laboratorio. Los equipos de tipo *point of care* son mucho más prácticos que las determinaciones de HbA1c en laboratorio porque proveen una cifra prácticamente de manera inmediata y arrojan un promedio de la glucosa sérica obtenido en los últimos tres meses. Los resultados obtenidos

Cuadro 3. Características del área bajo la curva

Área bajo la curva	Error estándar	p	Intervalo de confianza	Índice de Youden	Punto de corte (%)	Sensibilidad	Especificidad
				0.785	6.35	0.846	0.939
0.902	0.060	< 0.001	(0.79, 1)	0.769	6.25	0.846	0.923
				0.745	6.65	0.769	0.976

en este trabajo respaldan aún más la eficacia de estos dispositivos porque comparten similitud de 90% con la prueba de glucosa plasmática, con las ventajas previamente descritas, lo que los convertiría en una prueba ideal para el diagnóstico y control de los pacientes.

La sensibilidad y especificidad obtenidas son adecuadas porque no se eligió el punto de corte que presentara los valores de éstas más altos, sino el que cumpliera con las siguientes características: valor de HbA1c que mejorara el diagnóstico de diabetes y que estadísticamente se encontrara en las mejores condiciones. El punto de corte elegido de 6.65% cumple con ambos criterios porque mejoró la eficacia para el diagnóstico de diabetes y tiene un índice de Youden alto.

Un punto a favor de este trabajo es que se determinó que la edad y el sexo no influyen en la obtención de un resultado de glucosa sérica y HbA1c, hecho que no se especifica en otras investigaciones, lo que da validez mayor al punto de corte obtenido.

En los resultados poblacionales observados destaca la cifra promedio obtenida para el perímetro abdominal que, según la definición establecida por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2005,⁸ sobrepasa el punto de corte establecido como criterio diagnóstico de síndrome metabólico para hombres y mujeres (≥ 94 cm en varones, ≥ 80 cm en mujeres), asimismo, puede decirse que esta cifra se encuentra “al límite” de sobrepasar el valor de corte definido por el *Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program* (ATP III) en 2001 y por la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Estados Unidos 2005 (≥ 102 cm en varones, ≥ 88 cm en mujeres).^{9,10} Asimismo, impresiona la prevalencia de sobrepeso de 43.3% y de obesidad de 29.9%.

Entre las limitaciones de este estudio se enumeran las siguientes: el punto de corte obtenido sólo es válido para la población estudiada, porque el tamaño de la muestra es pequeño y no se compara contra el patrón de referencia para el diagnóstico de diabetes mellitus (existencia de complicaciones crónicas). Se trata de un estudio transversal, en el que no se realiza un seguimiento de los participantes para la evaluación de complicaciones (criterio más importante para el diagnóstico de diabetes), así como el hecho de que no se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos horas que, como se sabe, es la prueba aceptada para el diagnóstico de diabetes, que pudiera dar más validez al estudio. Otra desventaja que podemos mencionar es que la cifra de glucosa sérica en ayuno puede verse influida por diversos factores externos, como lo es, incluso, el tipo de alimento ingerido por la persona la noche previa al estudio. De igual modo, no se evaluaron situaciones frecuentes que pueden modificar la cifra de HbA1c, como la existencia de anemia por deficiencia de hierro o hemolítica o de policitemia (padecimientos con recambio alto de eritrocitos).^{11,12}

Se pretende realizar posteriormente una segunda investigación que consista en evaluar el punto de corte propuesto para HbA1c con hallazgos en la exploración del fondo de ojo, para la determinación de la existencia de retinopatía diabética, lo que respondería la pregunta clave acerca de la necesidad de utilizar un nuevo valor de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en México.

Se espera que este trabajo sirva como marco de referencia para el desarrollo de otras investigaciones en México, con la intención de establecer un punto de corte de HbA1c aún más preciso, únicamente con la finalidad de detectar diabetes de manera más oportuna, con la consecuente disminución en el número de complicaciones por esta enfermedad, contribuyendo a la salud y bienestar de los mexicanos.



Agradecimientos

Agradecemos el apoyo brindado por la licenciada Martha Moreno para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Jung K, Dong K. The optimal cutoff value of glycosylated hemoglobin for detection of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J* 2015;39:16-26.
2. Health Quality Ontario. Point-of-care hemoglobin A1c testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2014 July;14(8):1-30. Disponible en: <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohnac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/eba-point-of-care-a1c>.
3. Vargas EA, Gómez JH, Conde JM. Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Méx* 2014;30:538-545.
4. Mackenzie J, Jin A, Seccombe DW, Sirrs S, et al. Agreement of point-of-care capillary glycosylated hemoglobin levels with conventional screening tests for diabetes mellitus in a Canadian first nations population. *Can J Diabetes* 2016;40:242-246.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2016 [citado 18 ago 2017];39(1):13-22. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf.
6. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, et al. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308:1323-1328.
7. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; 2017. Obesity and overweight; [citado 18 ago 2017]. [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Bruselas; 2006. 24 p. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
10. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
11. Jung K, Jae H, Jong W, Jung N, Kyung K, et al. Glycosylated hemoglobin value for fasting plasma glucose of 126 mg/dL in Korean: The 2011 Korea national health and nutrition examination survey. *Diabetes Metab J* 2014;38:480-483.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(1):562-569.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



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



Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI

Genaro Hernández-Pilotzi,¹ Dalila Huerta-Vargas,² Fidel Cerda-Téllez,³ Angélica Gabriela Martínez-Nava,⁴ Carlos Alberto Lozada-Pérez³

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) incrementa la prevalencia de prolongación del intervalo QT corregido (QTc), lo que es un factor independiente de eventos de enfermedad cardiovascular en esta población. En la bibliografía mundial se asocia este cambio con la administración de los antirretrovirales inhibidores de proteasa y efavirenz. Sin embargo, no se conocen datos de estos cambios en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo observacional en el que se seleccionaron expedientes de marzo de 2015 a mayo de 2016 de la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER); se dividieron en dos grupos: sin tratamiento, por reciente diagnóstico, y con tratamiento antirretroviral. Se registraron datos clínicos, tratamiento farmacológico, electrocardiograma y química sanguínea.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a edad ni electrolitos séricos. Tampoco se encontró relación entre la prolongación del QTc con efavirenz o los inhibidores de proteasa. Raltegravir disminuyó la duración del QTc ($p = 0.001$) mientras que la coinfección por molusco contagioso se asoció con prolongación del QTc ($p = 0.02$).

CONCLUSIÓN: En nuestro estudio no logramos demostrar en población mexicana relación de la prolongación del QTc con los antirretrovirales de primera ni segunda línea. Se requieren más estudios para determinar la importancia clínica del efecto de raltegravir y molusco contagioso en el QTc.

PALABRAS CLAVE: Virus de la inmunodeficiencia humana; QTc prolongado; inhibidores de proteasa; efavirenz; raltegravir; molusco contagioso.

¹ Médico residente.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Xoco, Ciudad de México.

⁴ Doctora en Ciencias, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2017.

Aceptado: enero 2018.

Correspondencia

Dr. Hernández Pilotzi Genaro
raxenuknai_g3@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Pilotzi G, Huerta-Vargas D, Cerda-Téllez F, Martínez-Nava AG, Lozada-Pérez CA. Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):204-213.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1831>



Med Int Méx. 2018 March;34(2):204-213.

Differences in electrocardiographic changes in HIV patients with and without treatment with protease inhibitors vs NNRTI.

Genaro Hernández-Pilotzi,¹ Dalila Huerta-Vargas,² Fidel Cerda-Téllez,³ Angélica Gabriela Martínez-Nava,⁴ Carlos Alberto Lozada-Pérez³

Abstract

BACKGROUND: Human immunodeficiency virus (HIV) infection increases the prevalence of QTc prolongation (QTc), which is an independent factor of cardiovascular disease events in this population. In the world literature this change is associated with the use of the protease inhibitors and efavirenz antiretrovirals. However, no data are available on these changes in the Mexican population.

MATERIAL AND METHOD: A prospective observational study was done selecting records from March 2015 to May 2016 of the external consultation of the National Institute of Respiratory Diseases (INER), Mexico City; they were divided into two groups, those without treatment, because recent diagnosis, and with antiretroviral treatment. We recorded clinical data, pharmacological treatment, electrocardiogram and blood chemistry.

RESULTS: We found no differences between the two groups regarding age or serum electrolytes. We found no association between QTc prolongation and efavirenz or protease inhibitors. Raltegravir decreased QTc duration ($p = 0.001$) while molluscum contagiosum coinfection was associated with QTc prolongation ($p = 0.02$).

CONCLUSION. In our study, we failed to demonstrate in Mexican population association of QTc prolongation with first- and second-line antiretrovirals. More studies are needed to determine the clinical significance of the effect of raltegravir and molluscum contagiosum on QTc.

KEYWORDS: Human immunodeficiency virus; QTc prolongation; Protease inhibitors; Efavirenz; Raltegravir; molluscum contagiosum.

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad pandémica que afecta a más de 30 millones de individuos

en todo el mundo y contribuye a más de dos millones de muertes anuales.¹

El tratamiento antirretroviral está recomendado para todos los pacientes con infección por VIH

(recomendación IA) y se les debe ofrecer a todos los pacientes con infección por VIH-1 temprana, en el **Cuadro 1** se muestran los esquemas de tratamiento. Se debe realizar una prueba de genotipo de resistencia farmacológica antes de empezar el tratamiento antirretroviral para guiar la selección del régimen.

La cardiomiopatía es una clara complicación de la infección por VIH y las manifestaciones clínicas son similares a las de la cardiomiopatía

Cuadro 1. Opciones de tratamiento

Opciones de régimen recomendadas

Inhibidor de integrasa (IP) más dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI):

DTG/ABC/3TC* (IA)-Si HLA-B*5701 negativo

DTG más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)

EVG/c/TAG/FTC (IA) o EVG/c/TDF/FTC (IA)

RAL más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)

Inhibidor de proteasa (IP) reforzado más dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI):

DRVr más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)

Opciones de régimen alternativo

Inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (NNRTI) más dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI):

EFV/TDF/FTC (IB)

EFV más TAF/FTC (IIB)

RPV/TDF/FTC (IB) o RPV/TAF/FTC (IIB) – Si RNA VIH <100,000 copias/mL y CD4 > 200 células/mm³

Inhibidor de proteasa (IP) reforzado más dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI):

(ATV/c o ATV/r) más TDF/FTC (IB) o TAF/FTC (IIB)

DRV/c (IIB) o DRV/r (IIB) más ABC/3TC-Si HLA-B*5071 negativo

DRV/c más TDF/FTC (IIB) o TAF/FTC (IIB)

Para el inicio de tratamiento de pacientes con VIH de diagnóstico reciente, los regímenes recomendados de primera línea son los que han demostrado eficacia virológica durable, perfil de toxicidad y tolerancia favorables, y de facilidad en su administración; mientras que los regímenes alternativos son efectivos y tolerables, pero tienen potenciales desventajas cuando se comparan con los regímenes de primera línea, tienen limitaciones de administración en ciertos grupos de población, o existe menos evidencia de estudios clínicos que respalde su prescripción. El efavirenz no forma parte de la primera línea de tratamiento.

DTG: dolutegravir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; TDF: fumarato tenofovir disoproxil; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamida; EVG/c: elvitegravir; RAL: raltegravir; DRVr: darunavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir.

idiopática en los pacientes VIH negativos.^{2,3} Se ha observado incremento en la prevalencia de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y un intervalo QTc más disperso se ha descrito entre los pacientes con VIH cuando se les compara con los VIH negativos.⁴

El intervalo QT en un electrocardiograma de superficie representa la suma del potencial de acción de los miocitos ventriculares. El potencial de acción refleja el flujo de la corriente iónica a través de la membrana celular mediante canales especializados (complejos de proteínas). La disfunción de estos canales lleva al incremento del potencial de acción y, por tanto, al incremento del intervalo QT.⁵

En pacientes con infección primaria se ha demostrado que un intervalo QTc prolongado es predictor independiente de eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretroviral.⁶

Algunos de los principales fármacos relacionados con estos efectos adversos son efavirenz (un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa [NNRTI]) e inhibidores de proteasa.⁷ El efecto de efavirenz en el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto, con control placebo, en pacientes sanos enriquecidos con polimorfismos de CYP2B6. Se encontró una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del intervalo QTc.⁸

La toxicidad cardiovascular está relacionada principalmente con prolongación del intervalo QT, así como incremento de eventos isquémicos.⁹

Las enzimas hepáticas CYP2B6 y UGT2B7 juegan un papel principal en el metabolismo de efavirenz, nevirapina y zidovudina; sin embargo la información que compara la variación en ambos genes en todo el mundo es limitada. En un



estudio efectuado en 2013, la mayor variación genética se encontró en la población de Nueva Guinea para CYP2B6, mientras que en población europea y asiática mostraron mayor variación para UGT2B7, se incluyeron pacientes con ascendencia mexicana, de Los Ángeles, California, con variación de CYP2B6 no significativa.¹⁰

La prolongación del intervalo QTc puede causar arritmias severas, incluyendo torsades de Pointes (taquicardia polimórfica) y fibrilación ventricular y, finalmente, muerte súbita.^{11,12} La prolongación de la repolarización ventricular a menudo lleva a oscilación en el potencial de membrana (post-despolarización temprana).¹³

Esto orienta hacia el papel que desempeña el electrocardiograma como una herramienta simple no invasiva en el tamizaje de enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH.¹⁴

Los fármacos azitromicina, eritromicina y claritromicina pueden incrementar seriamente el riesgo de arritmias ventriculares. Existen al menos siete reportes de caso de pacientes en tratamiento con azitromicina e intervalo QTc basal normal que tuvieron efectos adversos cardiovasculares relacionados con arritmias, que incluyen prolongación del intervalo QTc, torsades de Pointes y taquicardia ventricular polimórfica en ausencia de prolongación de intervalo QTc.¹⁵

Además del efecto de los fármacos, la prolongación del intervalo QTc en pacientes con VIH se ha vinculado con alteraciones en la inervación cardíaca debido a neuropatía autonómica.¹⁶

En este sentido, en el estudio realizado por Soliman y colaboradores en 2013,¹⁷ el riesgo de intervalo QTc anormal fue más elevado en pacientes con enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y coinfección con virus

de hepatitis C. Mientras que lo reportado por Florentini y colaboradores¹⁸ en 2012 indica que el género femenino, el tabaquismo y la diabetes mellitus son independientemente predictivos en la prolongación incidental del segmento QTc en individuos infectados por VIH.⁵

A pesar de esto, existen reportes que señalan que los pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral experimentan prolongación del QTc e incremento de la dispersión del intervalo QTc, independientemente de la disfunción autonómica y los fármacos antirretrovirales.^{6,14}

Una vía a través de la que se producen estos cambios electrocardiográficos es por medio de toxicidad mitocondrial,¹⁹ generada por especies reactivas de oxígeno, secundaria a infección por VIH directamente o en ocasiones a algunos fármacos antirretrovirales.

La prevalencia mundial de estos cambios se desconoce. Petrosillo y colaboradores, en 2006,²⁰ reportaron una frecuencia de 9.8% de prolongación del intervalo QTc en el total de la población con VIH estudiada (650 pacientes), mientras que Nordin y su grupo²¹ reportan 20.5%. Los factores asociados con la prolongación del intervalo QTc fueron tratamiento con metadona, cotrimoxazol, nelfinavir y efavirenz, éste último con razón de momios de 4.82.

En la actualidad no existe información disponible de la frecuencia de estos cambios en pacientes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional en el que se evaluaron aleatoriamente los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH, de 18 a 59 años de edad, previa autorización del Comité de Ética, de la Consulta Externa del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto

Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de marzo 2015 a mayo de 2016, que contaban con electrocardiograma de 12 derivaciones, con cifra de CD4 para estadificación, y que no hubieran padecido eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, evento vascular cerebral). Se determinó el tiempo de diagnóstico y el tiempo de tratamiento. Se estudiaron dos grupos, el Grupo 1 incluyó pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral; el Grupo 2 a pacientes con VIH, en tratamiento antirretroviral, que se dividieron en los que recibían NNTRI (inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa); NTRI (inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa); inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa. Se registraron edad, sexo, fecha de diagnóstico e inicio de tratamiento, así como los valores de laboratorio de química sanguínea, que incluyó electrolitos séricos y pruebas de función hepática.

Electrocardiograma

Se registraron frecuencia, eje y ritmo, así como intervalo QT. Se corrigió mediante la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$), y se consideró para el análisis, QTc prolongado > 0.45 mseg para hombres y > 0.47 mseg para mujeres.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes de los que 60 cumplieron los criterios de exclusión, mismos que contaban con un electrocardiograma al ingreso en la primera hospitalización en el caso de los pacientes sin tratamiento (reciente diagnóstico, $n = 30$), mientras que en el caso de los pacientes con tratamiento antirretroviral ($n = 30$), éste correspondía a la última hospitalización.

De acuerdo con el género se registraron 9 mujeres (15%) y 51 hombres (85%). Se encontraron 35 pacientes con intervalo QTc normal (58.3%) y 25 pacientes con intervalo QTc prolongado (41.6%), en este grupo todos fueron masculinos

(**Cuadro 2**), y de éstos sólo 14 pacientes (56%) tenían tratamiento antirretroviral.

La edad promedio de los pacientes fue de 37 años en ambos grupos, con intervalo QTc promedio de 0.33 mseg en los pacientes sin tratamiento y 0.34 mseg en los pacientes con tratamiento.

En los pacientes con tratamiento antirretroviral, el promedio del tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH fue de 6.5 años, mientras que el promedio de duración del tratamiento fue de 4.6 años.

Se analizaron los principales factores epidemiológicos mediante regresión logística; se encontró para edad OD 1.0, $p = 0.8$, con IC95% 0.95-1.0, y género OD 0.3, $p = 0.15$ (IC95% 0.06-1.53).

Mediante U de Mann-Whitney se compararon las medianas del grupo con tratamiento en pacientes con inhibidor de proteasa e inhibidor no nucleósido, sin encontrar diferencias al comparar en ninguno del primer grupo.

Se aplicó prueba exacta de Fisher o χ^2 , según la distribución de los datos en la tabla 2 x 2 para el análisis de cada fármaco; se ubicó en la columna *pacientes* a los sujetos con tratamiento antirretroviral concomitante a la administración del fármaco a valorar.

Se calculó la variancia de cada fármaco para determinar su asociación con tratamiento antirretroviral (ARV); se obtuvo media y desviación estándar del intervalo QTc y su asociación entre ambos grupos mediante regresión simple (**Cuadro 3**).

De los 30 pacientes en tratamiento con antirretrovirales, 20 (66.6%) recibían tratamiento con inhibidor de proteasa, todos en combinación con otros antirretrovirales (ritonavir 10 [33.3%], atazanavir [13.3%], lopinavir [13.3%] y darunavir

**Cuadro 2.** Comparación de pacientes con y sin tratamiento

Fármacos	Pacientes sin fármaco	Media	Desviación estándar	Pacientes con fármaco	Media	Desviación estándar	Valor de p
Ritonavir	42	0.44	0.05	18	0.46	0.05	0.29
Atazanavir	51	0.45	0.05	9	0.45	0.05	0.47
Lopinavir	55	0.44	0.05	5	0.49	0.03	0.19
Darunavir	56	0.45	0.05	4	0.48	0.05	0.31
Tenofovir	7	0.45	0.04	53	0.45	0.05	0.31
Emtricitabina	8	0.46	0.05	52	0.44	0.05	0.41
Abacavir	56	0.45	0.05	4	0.44	0.03	0.24
Zidovudina	58	0.45	0.05	2	0.46	0.1	0.36
Lamivudina	57	0.45	0.05	3	0.44	0.04	0.45
Efavirenz	30	0.45	0.05	30	0.44	0.42	0.43
Raltegravir	54	0.45	0.05	6	0.39	0.04	0.001
Dolutegravir	58	0.44	0.05	2	0.43	0.02	0.31
TMP/SMX	14	0.45	0.01	46	0.45	0.05	0.30
Dotbal	57	0.45	0.05	3	0.43	0.03	0.36
Rifampicina	59	0.45	0.05	1	0.41	-	-
Etambutol	55	0.44	0.05	5	0.48	0.07	0.12
Aciclovir	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Valganciclovir	55	0.45	0.05	5	0.45	0.04	0.37

Se muestran la media y desviación estándar en el análisis de regresión simple, para determinar la asociación de cada fármaco antirretroviral, antibióticos y antifúngicos, con la modificación en el intervalo QTc. Se hace hincapié en los inhibidores de proteasa, que de acuerdo con las revisiones internacionales, son los que muestran asociación significativa con prolongación del QTc, la razón de que en nuestra población no se observó este cambio puede encontrarse en el polimorfismo en las enzimas encargadas del metabolismo de fármacos como efavirenz. Asimismo, no hay reportes de cambios electrocardiográficos secundarios a la administración de raltegravir; sin embargo, en esta población mostró acortamiento no patológico de este intervalo, se desconocen los efectos clínicos de este hallazgo.

[6.7%]); 27 pacientes (90%) tenían tratamiento con al menos un inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa (tenofovir [83.3%], emtricitabina [80%], tenofovir/emtricitabina [80%], abacavir [6.7%], zidovudina [6.7%] y lamivudina [6.7%]); 12 pacientes (40%) tenían tratamiento que incluía un inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa (efavirenz 40%) y 5 pacientes (16.7%) tenían régimen con un inhibidor de integrasa (raltegravir 13.3% y dolutegravir 3.3%).

De todos los fármacos estudiados en el primer grupo, incluidos los antibióticos (quinolonas,

carbapenémicos, macrólidos), antifúngicos, antirretrovirales, antivirales y antifúngicos, sólo los pacientes con raltegravir mostraron diferencia estadísticamente significativa en el cambio del intervalo QTc, media de 0.39 ± 0.04 , IC95% 0.34-0.43, $p = 0.001$ vs aquellos sin el fármaco, media 0.45 ± 0.05 , IC95% 0.44-0.46).

En este grupo se encontró, por tanto, que el intervalo QTc era más corto que en los pacientes sin raltegravir. Ningún otro antirretroviral mostró diferencias en los cambios en el QTc, incluso los inhibidores de proteasa.

Cuadro 3. Medicamentos asociados

Medicamento	Pacientes sin fármaco	Media	Desviación estándar	Pacientes con fármaco	Media	Desviación estándar	Valor de p
Risperidona	58	0.45	0.05	2	0.37	0.03	0.43
Quetiapina	59	0.45	0.05	1	0.36	-	-
Prednisona	57	0.45	0.05	3	0.45	0.09	0.42
Clonazepam	58	0.45	0.05	2	0.36	-	-
Alprazolam	59	0.45	0.05	1	0.48	-	-
Citalopram	59	0.45	0.05	1	0.44	-	-
Metformina	57	0.45	0.05	1	0.42	0.03	0.27
Sitagliptina	59	0.45	0.05	1	-	-	-
Insulina	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Pravastatina	58	0.45	0.05	2	0.41	-	-
Atorvastatina	58	0.45	0.05	2	0.49	-	-
Bezafibrato	58	0.45	0.05	2	0.45	0.01	0.10
Metoprolol	59	0.45	0.05	1	-	-	-
Amlodipino	58	0.45	0.05	2	-	-	-
Enalapril	56	0.45	0.05	4	0.45	0.05	0.53
Hidroclotazida	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Espironolactona	58	0.45	0.05	2	0.49	-	-
Valproato de magnesio	59	0.45	0.05	1	0.35	-	-
Levetiracetam	58	0.45	0.05	2	0.45	0.05	0.66
Levotiroxina	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Gabapentina	55	0.45	0.05	5	0.38	0.04	0.001

Se muestran la media y desviación estándar, así como el valor de p, de diferentes fármacos prescritos en el tratamiento de las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio. Ninguno mostró asociación significativa.

En el segundo grupo de fármacos administrado (**Cuadro 2**), sólo gabapentina mostró relación con cambios estadísticamente significativos en el intervalo QTc para los sujetos que recibieron este fármaco, con media de 0.38 ± 0.04 , IC95%) 0.33-0.43, comparado con aquellos sin fármaco (media 0.45 ± 0.05 , IC95% 0.44-0.46) con $p = 0.001$.

La variancia de la asociación con coinfecciones se muestra en el **Cuadro 4**.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores del intervalo QTc en

coinfección con neumonía atípica, sin especificar el germen en el expediente clínico; sin embargo, con IC95% de 0.44-0.47 vs 0.38-0.44 en pacientes sin esta coinfección.

Asimismo, en el caso de infección por molusco contagioso hubo diferencia significativa, con IC95% 0.47-0.51 vs 0.43-0.46 en los no infectados, por tanto, se encontró prolongación del intervalo QTc con media de 0.49. Otras infecciones sistémicas o severas no demostraron tener diferencia significativa en el valor del intervalo QTc en comparación con los pacientes que no padecieron éstas.

Cuadro 4. Resultados del análisis de las coinfecciones observadas en la muestra

Coinfección	Pacientes sin infección	Media	Desviación estándar	Pacientes con infección	Media	Desviación estándar	Valor de p
Toxoplasmosis	59	0.45	0.05	1	0.46	-	-
Tuberculosis diseminada (<i>M. bovis</i>)	56	0.45	0.05	4	0.42	0.3	0.13
Tuberculosis diseminada (<i>M. avium</i>)	53	0.48	0.05	7	0.48	0.05	0.34
Neumonitis por PCP	25	0.44	0.05	35	0.44	0.05	0.32
Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	58	0.45	0.05	2	0.45	0.05	0.40
Neumonitis por citomegalovirus	56	0.45	0.05	4	0.45	0.05	0.49
Neumonía atípica	54	0.45	0.05	6	0.41	0.03	0.03
Aspergilosis pulmonar	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Criptococosis pulmonar	59	0.45	0.05	1	0.45	-	-
Histoplasmosis sistémica	59	0.45	0.05	1	0.35	-	-
Enfermedad invasiva por neumococo	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Retinitis por citomegalovirus	53	0.45	0.05	7	0.44	0.07	0.09
Uveítis por sífilis	58	0.45	0.05	2	0.41	-	-
Neurosífilis	58	0.45	0.05	2	0.49	0.06	0.21
Sarcoma de Kaposi sistémico	57	0.45	0.05	3	0.46	0.08	0.35
Sarcoma de Kaposi localizado	57	0.45	0.05	3	0.47	0.04	0.48
Linfoma no Hodgkin de células grandes	59	0.45	0.05	1	0.44	-	-
Molusco contagioso	55	0.44	0.05	5	0.49	0.02	0.02
Condilomatosis	56	0.45	0.05	4	0.45	0.04	0.46

La mayor parte de las infecciones fueron secundarias a bacterias y virus, lo que muestra que la existencia de infección por molusco contagioso se relacionó con prolongación del intervalo QTc; sin embargo la vía por la que ésta se produce no está establecida y no se había reportado previamente.

La **Figura 1** muestra el resumen de estos cambios, se muestran sólo los que fueron estadísticamente significativos; se observa que sólo en el caso de coinfección por molusco contagioso, el intervalo QTc mostró prolongación, mientras que la neumonía atípica por microorganismo no especificado y los fármacos gabapentina y raltegravir tuvieron menor intervalo en comparación con los pacientes que no los consumieron en algún momento durante la estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

Este estudio realizado con pacientes del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias permitió observar algunas de las características de la población con infección por VIH y cambios electrocardiográficos. Todos los pacientes incluidos con prolongación del intervalo QTc eran del género masculino. Al realizar el ajuste por edad y sexo de cada variable, no se

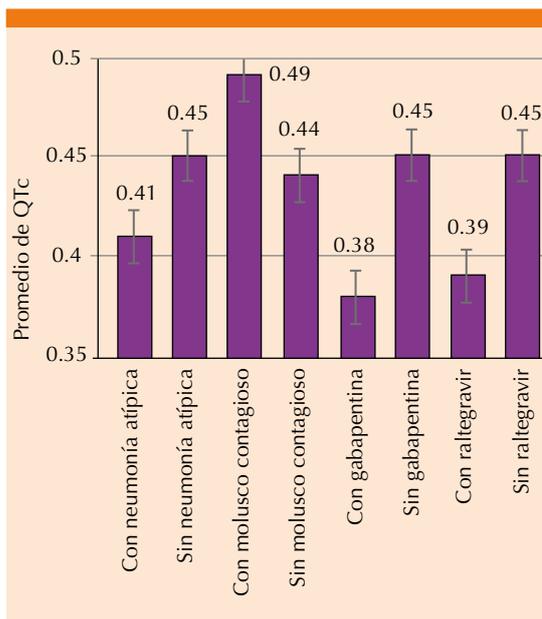


Figura 1. Cambios en el intervalo QTc estadísticamente significativos.

Se observan los factores que mostraron cambios significativos en el intervalo QTc, sin observar acortamiento patológico, aunque la coinfección por molusco contagioso se asoció con prolongación del intervalo QTc, la vía por la que ésta se produce no se conoce. La coinfección por neumonía atípica y la administración de gabapentina y raltegravir mostraron disminución del intervalo QTc, aunque se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

encontraron diferencias significativas. Existe, en promedio, un retraso de hasta dos años desde el diagnóstico de infección por VIH y el inicio de antirretrovirales, y se requieren estudios adicionales debido al incremento en la mortalidad en estos pacientes.

El tratamiento con gabapentina y raltegravir se asoció con reducción en el intervalo QTc, la importancia clínica de este hallazgo aún no se conoce, y hasta el momento no existen reportes de efectos cardiovasculares o electrocardiográficos de raltegravir.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar a los pacientes que reciben esquema que incluyera al menos un inhibidor de proteasa con aquéllos sin este fármaco, esto a pesar de lo reportado en varios estudios clínicos en los que la relación de los antirretrovirales de este grupo con la prolongación del intervalo QTc es clara e, incluso, forma parte de las recomendaciones de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en la prescripción de estos fármacos. Efavirenz es otro medicamento que se ha asociado con prolongación en el intervalo QTc, en parte por esta razón éste ya no forma parte de los regímenes recomendados ni alternativos para el tratamiento inicial en pacientes de diagnóstico reciente en las guías internacionales. Sin embargo, en nuestra población, aún permanece como uno de los fármacos más prescritos; en este estudio se encuentra que casi la mitad de los pacientes lo consumía. A pesar de esto, no encontramos relación estadísticamente significativa con prolongación del intervalo QTc. La toxicidad asociada con efavirenz en diversos reportes parece depender de polimorfismos de enzimas como CYP2B6, que tiene poca prevalencia en población iberoamericana y quizá puede explicar la ausencia de cambios electrocardiográficos en nuestra población.

Respecto a las coinfecciones, sólo el molusco contagioso se asoció de manera estadísticamente significativa con cambios en el QTc y fue el único factor que encontramos que producía prolongación. La neumonía atípica se asoció con reducción en el intervalo QTc, aunque sin que ésta fuera patológica. La vía fisiopatológica mediante la que éstas se asocian con cambios en el QTc no está clara y se requieren más estudios para determinar la importancia clínica de esta relación.

Ni los electrolitos séricos ni los lípidos se asociaron estadísticamente con cambios en el electrocardiograma.



A pesar de que todos los pacientes en este estudio que tenían tratamiento antirretroviral que incluía al menos efavirenz o inhibidor de proteasa no tenían electrocardiograma basal y, por tanto, sin electrocardiogramas subsecuentes, considerando la relación con la prolongación del QTc que se ha reportado en varios estudios. Algunos autores reportan una frecuencia de control con electrocardiograma en pacientes con VIH de menos de 20%, por lo que los efectos adversos pueden estar subdiagnosticados y esto contribuir a la elevada mortalidad en los pacientes con VIH secundaria a eventos cardiovasculares.

Agradecimientos

Al personal del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del INER, en especial a los doctores Gustavo Reyes Terán y Akio Murakami, por su invaluable apoyo para este proyecto.

REFERENCIAS

1. Sliwa K, Carrington M, Becker A, Thienemann F, Ntsekhe M, Stewart S. Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort. *Eur Heart J* 2012;33:866-874.
2. Twu C, Liu N, Popik W, Bukrinsky M, et al. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled pathways; *Medical sciences PNAS*, 2002;99(22):14386-14391.
3. Zirpoli J, Ramos H, Gonçalves V, Pessoa M, De Barros D, Soares V. Angina pectoris in patients with HIV/AIDS: prevalence and risk factors. *Braz J Infect Dis* 2012;16(1):1-8.
4. Ogunmola O, Oladosu Y, Olamoyegun M. QTc interval prolongation in HIV-negative versus HIV-positive subjects with or without antiretroviral drugs. *Ann African Med* 2015;14:169-176.
5. Nachimuthu S, Assar M, Schussler J. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Thr Adv Drug Safety* 2012;3:241-253.
6. Dawood F, Roediger M, Grandits G, Miller D, et al. Determinants of developing widened spatial QRS-T angle in HIV-infected individuals: Results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy [SMART] Study. *J Electrocardiol* 2014;47(2):264-271.
7. Moreno T, Pérez I, Isasti G, Cabrera F, Santos J, Palacios R. Prevalence and factors associated with a prolonged QTc interval in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2013;29(9):1195-1198.
8. AIDS info. Food and Drug Administration label.
9. Gupta M, Miller CJ, Baker JV, Lazar J, et al. Biomarkers and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2013;111(5):760-764.
10. Li J, Menard V, Benish RL, Juveric RJ, et al. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYB2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment, *Pharmacogenomics* 2012;13:555-570.
11. Schneider S, Muller-Chorus A, Pennekamp W. Acute ventricular fibrillation during primary HIV infection. *Int J STD & AIDS* 2012;23(6): 443-445.
12. Soliman E, Prineas R, Roediger M, Duprez D, et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *Am J Electrocardiogram* 2011;44(6):779-785.
13. Trinkley KE, Page RL 2do, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Current Med Res Opin* 2013;29:1719-1726
14. Patel N, Veve M, Kwon S, McNutt LA, et al. Frequency of electrocardiogram testing among HIV-infected patients at risk for medication-induced QTc prolongation. *HIV Medicine* 2013;14(8):463-471.
15. Wayne R, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-1890.
16. Chinello P, Lisera FP, Angeletti C, Boumis E, et al. Role of antiretroviral treatment in prolonging QTc interval in HIV-positive patients. *J Infect Br* 2007;54:597-602.
17. Soliman EZ, Roediger MP, Duprez DA, Knobel H, et al. Protease inhibitors and cardiac autonomic function in HIV-infected patients: a cross-sectional analysis from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Trial. *BMJ Open* 2013;6(3):10-16.
18. Fiorentini A, Petrosillo N, Di Stefano A, Cicalini S, Borgognoni L, Boumis E, et al. QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording. *BMC Cardiovasc Disord* 2012 Dec 23;12:124. doi: 10.1186/1471-2261-12-124.
19. Kohler J, Hosseini S, Lewis W. Mitochondrial DNA impairment in NRTIs-associated Cardiomyopathy. *Chem Res Toxicol* 2008;21(5):990-996.
20. Petrosillo N, Lisena FP, Chinello P. QTc prolongation in human immunodeficiency virus-infected persons. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 13;166(20):2288-9.
21. Nordin C, Kohli A, Beca S, Zaharia V, Grant T, Leider J, Marantz P. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients. *J Electrocardiol.* 2006 Apr;39(2):199-205. Epub 2005 Nov 28

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



Hidratación: importancia en algunas condiciones patológicas en adultos

Javier Aranceta-Bartrina,¹ Jorge Antonio Aldrete-Velasco,² Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,³ Rolando Joel Álvarez-Álvarez,⁴ María Guadalupe Castro-Martínez,⁵ Irma Luisa Ceja-Martínez,⁶ Carlos d'Hyver-Wiechers,⁷ Mónica T Katz,⁸ Eduardo Meneses-Sierra,⁹ José Antonio Niño-Cruz,¹⁰ Carmen Pérez-Rodrigo,¹¹ Franía Pfeffer-Burak,¹² Arnulfo Gerardo Portales-Castaneda,¹³ Alberto Francisco Rubio-Guerra,¹⁴ José Héctor Sánchez-Mijangos¹⁵

Resumen

Estar bien hidratado se relaciona con un estado adecuado de salud y bienestar; sin embargo ¿qué pasa en los pacientes adultos que tienen algún padecimiento como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, alteraciones nefrológicas (insuficiencia, poliquistosis y litiasis renal), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipidemia, hiperuricemia o, bien, en adultos mayores y en el periodo perioperatorio, en donde hay pérdida del estado de salud o una necesidad diferente de hidratación y que requieren consumir bebidas no alcohólicas para tener un buen estado de hidratación sin alterar la evolución natural de estas condiciones? Algunos puntos y recomendaciones son: la carbonatación de las bebidas ofrece el beneficio de aumentar la saciedad y disminuir la ingesta energética, lo que puede contribuir a la pérdida de peso; el agua simple es la mejor fuente de hidratación en los pacientes diabéticos, sin embargo, otras fuentes de hidratación pueden ser el agua mineralizada, el agua mineral, la leche (de preferencia descremada), café y té sin azúcar o con edulcorantes no calóricos o bajos en calorías, así como cualquier bebida que los contenga; en pacientes con litiasis renal se recomienda ingerir 2.5 a 4 L de agua al día; las bebidas para deportistas pueden ser consumidas por pacientes hipertensos, siempre y cuando no excedan la cantidad de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud. En conclusión, la hidratación juega un papel importante en la evolución de las enfermedades mencionadas.

PALABRAS CLAVE: Bebidas no alcohólicas; obesidad; diabetes mellitus tipo 2; hipertensión arterial; cardiopatía isquémica; insuficiencia cardiaca; enfermedad renal crónica; poliquistosis renal; litiasis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; dislipidemia; hiperuricemia; adultos; adultos mayores.

¹ Profesor de Nutrición Comunitaria, Departamento de Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Navarra, España. Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Investigador CiberOBN.

² Internista colegiado. Investigador clínico y editor en Paracelsus, SA de CV, México.

³ Internista. Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Consejero Emérito del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Profesor de pregrado y posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Profesor de pregrado del Instituto Politécnico Nacional (IPN).

⁴ Cardiólogo. Adjunto al Departamento de Terapia Intensiva posquirúrgica, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez. *Fellowship* en insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario A, Coruña, España.

⁵ Internista. Dirección de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

⁶ Internista. Socio Fundador de la Asociación Jalisciense de Médicos Internistas, México.

⁷ Geriatra. Jefe del Departamento de Geriatria, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

⁸ Médica especialista en Nutrición. Directora de la Diplomatura en Obesidad. Docente en Nutrición de la Universidad Favaloro. Directora del Centro Dra. Katz (de Nutrición y Obesidad). Coordinadora de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición. Creadora y directora del sitio educativo para prevención de ganancia de peso <http://www.fat-fit.com.ar/>

⁹ Especialista certificado en Medicina interna, medicina crítica y anestesiología. Diplomado en enfermedades crónico-degenerativas, nutrición clínica, educador en diabetes. Diplomado en educación para la salud. Diplomado en administración de recursos para la salud. Miembro del Colegio Americano de Médicos. Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

¹⁰ Internista y nefrólogo egresado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; *Fellowship Research* en Bergamo, Italia.

¹¹ Fundación FIDEC (UPV-EHU), Bilbao, España.

¹² Licenciada en Nutrición y Ciencias de los Alimentos por la Universidad Iberoamericana; Maestra en Ciencias en Nutrición Humana de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* de la Universidad de Londres. Doctora en Ciencias Biomédicas por la Facultad de Medicina de la UNAM. Nutrióloga certificada por el Colegio Mexicano de Nutriólogos.

¹³ Jefe del Departamento de Neumología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Torreón, Coahuila, México.

¹⁴ Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México, México.

¹⁵ Internista, Hospital Médica Sur, Ciudad de México. Director de la Clínica OMEGA diabetes. Comité científico de la Federación Mexicana de Diabetes.

Recibido: julio 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Dr. Javier Aranceta Bartrina
javieraranceta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Aranceta-Bartrina J, Aldrete-Velasco JA, Alexanderson-Rosas EG, Álvarez-Álvarez RJ y col. Hidratación: importancia en algunas condiciones patológicas en adultos. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):214-243.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1430>



Med Int Méx. 2018 March;34(2):214-243.

Hydration: Importance in some pathological conditions in adults.

Javier Aranceta-Bartrina,¹ Jorge Antonio Aldrete-Velasco,² Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,³ Rolando Joel Álvarez-Álvarez,⁴ María Guadalupe Castro-Martínez,⁵ Irma Luisa Ceja-Martínez,⁶ Carlos d'Hyver-Wiechers,⁷ Mónica T Katz,⁸ Eduardo Meneses-Sierra,⁹ José Antonio Niño-Cruz,¹⁰ Carmen Pérez-Rodrigo,¹¹ Frania Pfeffer-Burak,¹² Arnulfo Gerardo Portales-Castanedo,¹³ Alberto Francisco Rubio-Guerra,¹⁴ José Héctor Sánchez-Mijangos¹⁵

Abstract

Being well hydrated is related to an adequate state of health and well-being; however, what happens in those adult patients having some pathological conditions such as obesity, type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, ischemic heart disease and heart failure, kidney diseases (renal failure, polycystic renal disease and renal lithiasis), chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, hyperuricemia, or in the elderly and in the perioperative period, where there is loss of health or a different need for hydration and require the use of non-alcoholic beverages in order to have a good state of hydration without altering the natural evolution of these conditions? Some key points and recommendations are: carbonation of beverages offers the benefit of increasing satiety and decreasing energy intake, which can contribute to weight loss; simple water is the best source of hydration in diabetic patients; however, other sources of hydration may be mineralized water, mineral water, milk (preferably non-fat), coffee and tea without sugar or non-caloric sweeteners or low-calorie, as well as any beverage containing them; in patients with renal lithiasis it is recommended to take 2.5 to 4 L of water per day; sports drinks can be consumed by hypertensive patients as long as they do not exceed the amount of sodium recommended by the World Health Organization. In conclusion, hydration plays an important role in the evolution of the pathologic conditions mentioned above.

KEYWORDS: Non-alcoholic beverages; Obesity; Type 2 diabetes; High blood pressure; Ischemic heart disease; Heart failure; Renal insufficiency, chronic; Polycystic renal disease; Lithiasis; Chronic obstructive pulmonary disease; Dyslipidemia; Hyperuricemia; Adult patients; Elderly, perioperative.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la falta de evidencia en relación con las recomendaciones del consumo de bebidas no alcohólicas, el proceso habitual de educación

dogmática en las escuelas de profesionales de la salud y el poco conocimiento acerca de la hidratación, no es fácil elegir en un mercado con mayor oferta de bebidas, como aguas mineralizadas, minerales, carbonatadas, saborizadas,

con edulcorantes no calóricos, con cafeína, para deportistas, jugos, néctares, con y sin azúcar, "light", etc., para el médico y para el paciente con algunas afecciones patológicas, lo que además contribuye a la creación de mitos sobre este tema. Por ello, el Colegio de Medicina Interna de México, AC, decidió invitar a varios expertos del área de la salud para colaborar en la realización de un artículo científico en aspectos generales de hidratación en diferentes enfermedades del adulto denominado: Importancia de la hidratación en algunas condiciones patológicas en adultos.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

Participaron 15 especialistas expertos de Argentina, España y México, de las especialidades de medicina interna, cardiología, geriatría, nefrología, nutrición, neumología, medicina crítica, un bibliotecario y un experto en metodología para la elaboración de este tipo de manuscritos.

Desarrollo

Este documento incluye una breve introducción de la fisiología normal del agua, el marco legal de las bebidas en México, así como las particularidades de la hidratación en las enfermedades más comunes que afectan al paciente adulto, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, alteraciones nefrológicas (insuficiencia, poliquistosis y litiasis renal), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipidemia, hiperuricemia, así como recomendaciones generales en el paciente geriátrico y en el periodo perioperatorio. Se analizó la información encontrada en PubMed y sitios web especializados de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos controlados con

distribución al azar, todos relacionados con hidratación en las enfermedades descritas, publicados en inglés y español entre enero de 2010 y octubre de 2016.

Los sitios web especializados que fueron consultados además de PubMed, ClinicalKey y EBSCO fueron: MediGraphic, ScELO y Scholar Google. La búsqueda se realizó en relación con hidratación con los siguientes términos descriptores y calificadores: *hydration, physiology, nephropathy, geriatrics, elderly, preoperative, postoperative, perioperative, overweight, obesity, metabolic syndrome, satiety, thirst, fluid intake, diabetes, hypertension, high blood pressure, cardiopathy, heart disease, lung disease, hyperuricemia, gout, sweetened beverage, dyslipidemia, uric acid, caffeine and hypertension.*

Población objetivo

Los autores definieron los temas para abordar por las enfermedades más frecuentes a las que se enfrentan los médicos que evalúan pacientes adultos al momento de tomar la decisión de las recomendaciones de hidratación a implementar en tales afecciones.

Exoneración de responsabilidades

Este documento es sólo una guía general para mejorar las decisiones médicas y debe ser utilizado teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los recursos locales. El documento está diseñado para proporcionar información con base en la mejor evidencia científica disponible en el momento de la elaboración. Es importante insistir en que nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica usual o las aquí recomendadas.



INTRODUCCIÓN

Además de ser indispensable para la vida, el agua es un elemento notable dotado de sorprendentes propiedades; es el mayor componente del cuerpo humano (entre 65 y 70% del peso corporal), lo que corresponde a 42 L de agua en un adulto de 70 kg de peso, ese porcentaje varía según la edad y el sexo, es mayor en los niños (entre 75 y 80%) y menor en los adultos mayores (50 a 55%). De una manera u otra el agua está implicada en muchas, si no es que en todas, las reacciones corporales: se considera el solvente universal y sus funciones en el organismo son innumerables, ya que es el medio de transporte de la función circulatoria, donde ocurren muchas de las reacciones bioquímicas del metabolismo, el transporte de sustratos a través de la membrana celular, uno de los medios para la regulación de la temperatura corporal y para la realización de muchas de las funciones celulares, en general.¹ El agua en el cuerpo se distribuye en dos compartimentos: intracelular y extracelular, aproximadamente 65% (27 L) y 35% (15 L) del agua corporal total en un hombre de 70 kg, respectivamente. El espacio extracelular se divide, además, en espacio intersticial y plasma.² La hidratación es el proceso fisiológico de absorción de agua por parte de las células, tejidos y órganos del cuerpo, de manera que el balance hídrico es el resultado del equilibrio entre el consumo y la pérdida de agua, ya sea por el riñón (orina), pérdidas insensibles (piel, sudor y aire espirado), que dependen de la actividad física, de factores ambientales y de la pérdida por las heces.

Estar bien hidratado se relaciona con un estado adecuado de salud y bienestar. Las principales consecuencias de la hidratación inadecuada son de tipo físico (pérdida de peso corporal, estreñimiento, aumento del riesgo de caídas, insuficiencia renal, etc.), cerebral (edema celular encefálico), dérmicas/subdérmicas y en el

rendimiento cognitivo y psicológico (pérdida de memoria reciente, dificultad para la concentración, etc.).¹ El volumen de agua corporal total se mantiene estable gracias a sistemas de regulación, donde la ingestión de agua está regulada por el mecanismo de la sed, que se activa al detectarse un incremento en la concentración de sales (osmolaridad) estimulando la secreción de hormona antidiurética, almacenada y liberada por la hipófisis, actuando directamente en el riñón promoviendo la inserción de acuaporinas, lo que favorece la reabsorción de agua e inhibición de su eliminación, manteniendo de esta manera la osmolaridad.¹ Como respuesta fisiológica a la deshidratación, la sed es un indicador fiable de deshidratación entre 1 y 2%.³

Fuentes de agua en la dieta

El consumo total de líquidos difiere en las personas de acuerdo con sus características biológicas y fisiológicas, además de estar determinado por otros aspectos, como los factores sociales, culturales y por las preferencias personales. De manera que la hidratación debe entenderse como rutinaria, de frecuencia diaria y variable en función de la edad, sexo, actividad física y condiciones ambientales.⁴ El agua puede adquirirse a partir de una gran variedad de bebidas y alimentos. Entre 70 y 80% proviene del consumo de bebidas, 20 a 30% de los alimentos (según la composición de los mismos) y 10% proviene del agua denominada metabólica, de oxidación o endógena que se produce por el metabolismo de los macronutrientes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) para producir energía y por el rompimiento de las células.⁵

Recomendaciones para el consumo de agua

La hidratación correcta se refiere al consumo de líquidos totales (agua, otras bebidas y los líquidos contenidos en los alimentos) que le permiten al individuo mantener un estado de

euhidratación, definido como el depósito y la distribución normal de agua en el cuerpo para hacer frente a las demandas fisiológicas del organismo conforme a su edad, la actividad física y su estado de salud.² Aunque una baja ingesta de agua se ha asociado con algunas enfermedades crónicas, esta evidencia es insuficiente para establecer recomendaciones de consumo de agua como un medio para reducir el riesgo de padecerlas.⁶ Jéquier y Constant en 2010 recomendaron que para un individuo en reposo en condiciones templadas, el volumen recomendado de agua, en promedio, debería ser 1.5 L/día y que el contenido de agua de los alimentos podía variar entre 500 mL y 1 L al día mientras que el agua endógena o metabólica representaría aproximadamente 250 a 350 mL al día en personas sedentarias, de manera que la ingesta total adecuada de agua para adultos sedentarios es, en promedio, entre 2 y 2.5 L por día (mujeres y hombres, respectivamente).⁵ De acuerdo con los datos de una encuesta en Estados Unidos, se estableció una ingesta adecuada de agua total (el agua que bebemos, el agua que comemos y el agua que producimos) en hombres y mujeres de 19 a 30 años en 3.7 y 2.7 L diarios, respectivamente, para prevenir efectos nocivos (metabólicos y funcionales), principalmente los agudos causados por la deshidratación (**Cuadro 1**).⁶

Tipo de bebidas que consumen los mexicanos

El agua natural o potable es considerada la principal fuente de hidratación en cualquier etapa de la vida (excepto para lactantes, cuya fuente principal de agua es la leche materna); sin embargo, el aporte de líquidos puede obtenerse a partir de diferentes fuentes, como leche y productos lácteos, bebidas saborizadas, café, té y jugos de frutas o verduras, entre otros.¹

En México se consume una amplia variedad de bebidas, desde agua simple, mineralizada,

café y té con y sin azúcar, jugos embotellados, bebidas azucaradas embotelladas (bebidas carbonatadas, bebidas de frutas, bebidas para deportistas, etc.), aguas frescas, atoles, leche y bebidas lácteas endulzadas o no endulzadas y también se consumen bebidas con edulcorantes no calóricos o bajos en calorías y bebidas alcohólicas (**Cuadro 2**).⁷

Marco legal de las bebidas no alcohólicas en México

Los lineamientos regulatorios en México para las distintas fuentes de hidratación están establecidos en las Normas Oficiales Mexicanas y en lineamientos internacionales, en donde se establecen las disposiciones y especificaciones sanitarias que deben cumplir las bebidas no alcohólicas, incluidas bebidas saborizadas, minerales, mineralizadas, para deportistas y las adicionadas con cafeína.⁸⁻¹¹ Los lineamientos internacionales más reconocidos son los de la Comisión del *Codex Alimentarius*, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).¹ Una bebida no alcohólica se define como cualquier líquido, natural o transformado, que proporcione al organismo elementos para su nutrición.⁸ Las bebidas no alcohólicas se dividen en agua envasada que se clasifica en agua mineral natural, mineralizada, potable y purificada, mientras que las bebidas saborizadas no alcohólicas se dividen en bebidas saborizadas, para deportistas y adicionadas con cafeína.⁹

El principal ingrediente de todas las bebidas es el agua y algunos ingredientes que se utilizan en su elaboración son los azúcares, edulcorantes no calóricos (aspartame, sucralosa y estevia, principalmente), cafeína, anhídrido carbónico para carbonatación y sodio, este último particularmente en las bebidas para deportistas. La

**Cuadro 1.** Ingestión diaria sugerida (IDS) de líquidos en México e ingestiones adecuadas (IA) en Estados Unidos y Europa

Sexo y edad (años)		México ^a		Estados Unidos		Europa
		Litros	Tazas (aprox.) ^b	Litros	Tazas (aprox.) ^b	Litros
Niñas y niños de 1 a 3		1.1 a 1.5	4.6 a 6.5	1.3	5.5	1-2 años: 1.1-1.2 2-3 años: 1.3
Niñas	4 a 8	1.6 a 2	6.5 a 8.5	1.7	7	1.6
	9 a 13	2 a 2.7	8.5 a 11.5	2.1	9	1.9
Niños	4 a 8	1.6 a 2	6.5 a 8.5	1.7	7	1.6
	9 a 13	2 a 2.7	8.5 a 11.5	2.4	10	2.1
Mujeres	Adolescentes de 14 a 18	2.5	10.5	2.3	9.5	2
	Adultas ^c	Urbana: 3 Rural: 3.1	12.5 13	2.7	11.5	2
Hombres	Adolescentes 14 a 18	2.8	11.5	3.3	14	2.5
	Adultos ^c	Urbana: 3.7 Rural: 4	15.5 16.5	3.7	15.5	2.5

^a Cifras redondeadas.

^b Una taza corresponde a 240 mL u 8 onzas.

^c Las recomendaciones para Estados Unidos y Europa no señalan diferencias entre los adultos de zonas urbana y rural. Reproducido con permiso de la referencia 1.

Cuadro 2. Contenido de agua y gasto en el hogar de diferentes bebidas y alimentos

Fuente de hidratación	Porcentaje de agua en su composición	Composición del gasto de consumo total en alimentos y bebidas no alcohólicas (%)
Agua potable, agua purificada	90 a 100	
Bebidas carbonatadas	90 a 100	
Jugo de fruta	90 a 100	12.3
Jugo de verduras	90 a 100	
Bebidas de frutas (néctares)	85 a 90	
Leche	85 a 90	14.9
Bebidas para deportistas	90 a 100	1.8
Yogur	75 a 85	1.8
Bebidas a base de té	90 a 100	
Bebidas a base de café	90 a 100	1.3
Sopas, consomés, cremas con leche	80 a 95	2.7
Frutas y verduras	80 a 95	11.6 verduras y 6.4 frutas

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Ingreso y Gastos de los Hogares. Resultados de 2012. Modificado de la referencia 1.

NOM-086-SSA1-1994 menciona las modificaciones en la composición de alimentos y bebidas en contenido de energía (calorías), azúcar, sodio, grasa y colesterol.¹² Otras fuentes de hidratación reguladas por las Normas Oficiales Mexicanas incluyen agua potable, agua purificada, bebidas carbonatadas, jugo de fruta, jugo de verduras, bebidas de frutas, leche, yogur, bebidas a base de té y de café.¹

Hidratación y saciedad

Objetivo

Conocer cómo actúa la hidratación en la saciedad.

Introducción

La saciedad se refiere a los procesos que promueven la culminación de un episodio ingestivo. Resulta de la acción coordinada de múltiples señales neurales, endocrinas y nutritivas que se originan en el aparato digestivo en respuesta a las propiedades de los alimentos o bebidas. Es el principal determinante del volumen de alimento consumido. La cantidad de alimentos y bebidas consumidos durante cada ingesta individual debe ser regulada para alcanzar la homeostasia energética. Los líquidos no activarían mecanismos de saciedad fisiológica de modo que la compensación por la energía consumida como bebidas puede ser imprecisa e incompleta. La evidencia de que los líquidos tienen menos impacto en la saciedad que los alimentos sólidos sigue siendo inconclusa. Algunos estudios publicados han reportado que los líquidos son menos saciantes, mientras que otros hallaron resultados opuestos. El grado de compensación de la energía después de la ingestión de la precarga líquida fue influido por las características del sujeto, el volumen y la textura de la precarga, así como el intervalo de tiempo entre la precarga y la comida.

Fisiología de la saciedad

La hidratación actúa en la saciedad mediante diversos mecanismos, como incremento de volumen, gasto energético o consumo de energía, nivel de carbonatación, temperatura y recompensa. La saciedad tiene tres fases fisiológicas: la etapa oral (percepción de sabor y textura), la fase gástrica (distensión y vaciado) y la fase intestinal (distensión y absorción).¹³ La motilidad gástrica juega un papel importante en la saciedad, especialmente el esfínter esofágico inferior y el píloro, que regula el tránsito a través de ellos y evita el reflujo.¹⁴ Asimismo, las señales de saciedad periférica están asociadas no sólo con la distensión del estómago y la velocidad de vaciado gástrico, sino también con las respuestas de varias hormonas, como colecistoquinina, péptido YY y péptido similar al glucagón.¹⁵ Líquidos y sólidos se vacían a diferentes velocidades; por ejemplo, líquidos inertes como agua se vacían rápido entre 8 y 18 minutos, líquidos con alto contenido calórico, como pulpa de frutas, jugos endulzados y cualquiera que tenga solutos lo hacen más lento y la acidez retarda el vaciamiento de líquidos y sólidos.¹⁴

Hay varios estudios que han demostrado que el consumo total de calorías en bebedores habituales de agua fue 9% menor (194 kcal/día) que en los no bebedores.¹⁶ Dennis y colaboradores concluyeron que al combinar una dieta hipocalórica con 500 mL de agua antes de cada comida (1.5 L en total) se logró una pérdida de peso de más de 2 kg en un lapso de 12 semanas, 44% mayor que la obtenida sólo por la disminución en la ingesta de comida, que se acompaña del aumento de la sensación de plenitud.¹⁷ Se ha demostrado que consumir agua antes de las comidas disminuye la ingesta calórica en adultos no obesos; sin embargo, no se conocía si este efecto también se producía en adultos con sobrepeso y con obesidad, pero Davy y colaboradores encontraron que la ingesta de energía resultó menor (13%)



en los que bebieron 500 mL de agua antes de las comidas, de manera que consumir agua puede modular la ingesta calórica de las comidas subsiguientes y puede facilitar la pérdida de peso y el mantenimiento.¹⁸ En un estudio efectuado con 173 mujeres con sobrepeso quienes bebían menos de un litro de agua al día, se demostró que incrementar la ingesta de agua (mayor a 1 L de agua al día) promovió la pérdida de peso (2 kg en un lapso de 12 meses), porque se incrementa el gasto energético y la lipólisis.¹⁹

La carbonatación ocurre cuando se agrega dióxido de carbono gaseoso a un líquido para formar el ácido carbónico. El nivel de carbonatación en las bebidas gaseosas aumenta la saciedad a medida que ésta se incrementa de baja (1.7 vol), a media (2.5 vol) y a alta (3.7 vol); además, el CO₂ en solución es ligeramente ácido, disminuyendo el vaciado gástrico e incrementando la saciedad, de manera que las bebidas con carbonatación media y alta generan mayor saciedad y la ingesta de alimentos disminuye.²⁰ En otro estudio con respecto a la carbonatación de las bebidas, se encontró que la ingesta de agua carbonatada indujo saciedad a corto plazo, pero significativamente mayor en comparación con una cantidad equivalente de agua, se incrementó también la frecuencia cardíaca, que fue una variable significativa que contribuyó a las variancias en la plenitud posprandial.²¹

Otro efecto del agua en el organismo es la termogénesis. Beber 500 mL de agua incrementa en 30% el gasto metabólico de reposo a los 10 minutos, alcanza el máximo en 30 a 40 minutos. Asimismo, beber agua induce un cambio en el gasto energético, porque alrededor de 40% se origina por calentar el agua de 22 a 37° C. En las mujeres se observó aumento en el metabolismo de los hidratos de carbono, incremento que está relacionado con la activación simpática y un incremento en la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos.^{22,23}

Recomendaciones

Reemplazar las bebidas calóricas por agua o bebidas no calóricas disminuye la ingesta energética. Una mayor ingesta se asocia con pérdida de peso, además de que consumir 500 mL previos a las comidas incrementa la saciedad disminuyendo la ingesta calórica. La carbonatación de las bebidas ofrece el beneficio de aumentar la saciedad. Debido al papel central del agua en la salud y la ausencia de efectos adversos, su ingestión representa una estrategia sanitaria para prevenir y tratar el sobrepeso en el marco de un estilo de vida saludable.

Hidratación en el paciente con obesidad

Objetivo

Conocer la cantidad y tipo de bebidas que deben ingerir las personas con obesidad para tener un adecuado estado de hidratación.

Introducción

La obesidad, enfermedad multifactorial relacionada con factores genéticos y ambientales, es uno de los mayores problemas de salud pública no sólo en México, sino en todo el mundo; es consecuencia de la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo subcutáneo y visceral. Es un factor de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, entre otras,²⁴ además de formar parte del síndrome metabólico.

Fisiopatología

La obesidad es producto del desequilibrio energético por un exceso en el consumo de energía, un deficiente gasto de la misma o la combinación de ambos padecimientos.²⁴ De acuerdo con datos de la OMS, su prevalencia ha aumentado desde 1980, duplicando la cifra en todo el

mundo. El índice de masa corporal (IMC) es el indicador utilizado para identificar sobrepeso y obesidad, de manera que una persona con un IMC igual o mayor de 30 se considera obesa (en México, en las personas adultas de estatura baja se considera igual o mayor a 25 kg/m²). Entre las causas en todo el mundo están el aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido energético ricos en grasa e hidratos de carbono, aunado al descenso en la actividad física como consecuencia de cambios ambientales y sociales, además de falta de políticas públicas en sectores como salud, agricultura, transporte, educación, etc.²⁵

En México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es mayor en las mujeres adultas (75.6%) que en los hombres (69.4%), al igual que en la población escolar (33.2%), afecta las zonas rurales y urbanas y a todas las edades²⁶ y constituye un serio problema de salud pública. A la fecha no se ha establecido una causa única del incremento en la prevalencia de obesidad, porque hay factores externos e individuales,²⁷ así como cambios en las recomendaciones de una dieta saludable. Parece ser que la vinculación genética con la adiposidad es más pronunciada cuando hay incremento en el consumo de bebidas azucaradas; sin embargo, la interacción entre el factor dietético y la predisposición genética para riesgo de obesidad es significativa en la aparición de adiposidad.²⁸ Una ingesta excesiva y regular de bebidas que contienen azúcar aumenta la ingesta energética, algo que no ocurre si se ingieren agua o bebidas sin calorías. Existe una relación positiva entre la ingesta excesiva y regular de bebidas endulzadas con azúcar y el aumento de peso corporal en población de riesgo,²⁹ asociado con mayor riesgo de padecer sobrepeso y obesidad, así como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

En los últimos años se ha observado tendencia a la disminución de la ingesta de bebidas carbona-

tadas (azucaradas y no azucaradas) e incremento en el consumo del agua embotellada en Estados Unidos;³⁰ sin embargo, el porcentaje de la población con sobrepeso y obesidad ha continuado creciendo, lo que posiblemente indica que el consumo de bebidas azucaradas es sólo uno de los factores que contribuyen a la obesidad y no el único o el más importante. Aunque hay evidencia que ha demostrado relación a favor entre el consumo de bebidas azucaradas, obesidad y diabetes, también hay evidencia en contra, por lo que no se ha podido establecer causalidad directa.

Recomendación

Parece razonable recomendar a los pacientes obesos que la mayor parte de la ingesta diaria de líquidos consista en agua simple, debido al papel central del agua en la salud y la ausencia de efectos adversos, por lo que su ingestión representaría una estrategia sanitaria para prevenir el sobrepeso en el marco de un estilo de vida saludable. Si el individuo tiene preferencia por el té, el café o bebidas elaboradas en casa, se puede contemplar el consumo de edulcorantes no calóricos o bajos en calorías, como sacarina, sucralosa, acesulfame potásico, aspartame, neotame, alitame, estevia, etc., con la intención de reducir la ingestión de energía; sin embargo, es importante orientarlo para que no los consuma para justificar el consumo de otros alimentos con alto contenido energético (compensación).²⁴ Otras bebidas que pueden consumirse son las carbonatadas, como agua mineralizada o mineral con gas y la leche descremada.

Hidratación en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Objetivo

Conocer los requisitos de hidratación y tipo de bebidas recomendadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



Introducción

La diabetes mellitus se ha convertido en una emergencia epidemiológica no sólo en México,³¹ porque es un problema de salud y emergencia mundial con gran efecto económico y social.³²

Fisiopatología

Es una enfermedad metabólica crónica que se desencadena cuando el organismo pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia,³² caracterizada por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos con complicaciones micro y macrovasculares,³³ por lo que se ha convertido en una de las principales causas de muerte.^{32,34}

Entre las manifestaciones clínicas están la poli-dipsia, la poliuria, la polifagia y la pérdida de peso. La poliuria se asocia con la pérdida de glucosa a través de la orina porque las nefronas se vuelven incapaces de reabsorber toda la glucosa que se filtra cuando sus concentraciones séricas sobrepasan el “umbral renal” de absorción, cercano a 180 mg/dL. La glucosa en la orina actúa como carga osmótica, atrayendo agua hacia el túbulo renal, lo que favorece la poliuria y la nicturia. La polidipsia es el resultado de la mayor pérdida de agua a través de la orina, lo que dispara el mecanismo de la sed, mientras que la polifagia responde a señales celulares de falta de combustible intracelular.³⁵

La poliuria y la polidipsia, debidas principalmente al estado hiperglucémico crónico, contribuyen a la deshidratación. La cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar son las dos complicaciones metabólicas más graves de la diabetes, en ambas el común denominador es la hiperglucemia que conduce a diuresis osmótica por glucosuria, lo que resulta en pérdida de agua y electrólitos, hipovolemia, deshidratación

y disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que a su vez llevará a mayor hiperglucemia.³⁶

Los requerimientos de hidratación en el paciente diabético dependen de la carga osmolar, de los electrólitos y del estado del control metabólico, así como de la existencia de las comorbilidades, como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, insuficiencia renal y enfermedad vascular cerebral.

No se aconsejan los ayunos prolongados en pacientes con diabetes porque pueden ser un factor de riesgo de deshidratación por el inadecuado consumo de líquidos, pero también porque pueden conducir a hiperglucemia y cetoacidosis como resultado de la utilización excesiva de glucógeno y aumento de la gluconeogénesis y la cetogénesis; esta hiperglucemia puede causar poliuria que, a su vez, producirá mayor depleción de volumen y electrólitos.³⁷

Recomendación

El agua simple es la mejor fuente de hidratación en los pacientes diabéticos porque no contiene calorías y puede ayudar en el control de peso. El aumento en su consumo disminuye el riesgo de hiperglucemia relacionado con la disminución de la liberación de vasopresina que tiene efectos en la homeostasia de la glucosa.³⁸ Debe evitarse el descontrol metabólico porque la hiperglucemia es un factor de riesgo de deshidratación. Otras fuentes de hidratación pueden ser el agua mineralizada, el agua mineral, la leche (de preferencia descremada), café y té sin azúcar o con edulcorantes no calóricos o bajos en calorías, así como cualquier bebida que los contenga.³⁹ En los pacientes diabéticos no se recomienda el consumo de azúcar por el efecto metabólico que representa y por la poca o nula capacidad que tiene el organismo para metabolizarla, por lo que los edulcorantes hipocalóricos y no calóricos son una herramienta para el control del metabolismo

de los hidratos de carbono, además de ser útiles en las recomendaciones dietéticas de pacientes con obesidad y diabetes.⁴⁰

Hidratación en el paciente con enfermedad renal

Objetivo

Conocer el efecto de la hidratación en los diferentes tipos de enfermedad renal.

Fisiopatología e hidratación en la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es la consecuencia final de las diferentes enfermedades que afectan al riñón. La enfermedad renal crónica se caracteriza por reducción del número de nefronas funcionales, que ocasiona que las restantes incrementen su capacidad de filtración con la finalidad de compensar a las dañadas; a este fenómeno se le llama hiperfiltración y, aunque en un principio logra incrementar la tasa de filtración glomerular (TFG), este fenómeno tiene consecuencias nocivas en la función renal a largo plazo debido a que se acompaña de hipertensión glomerular, proteinuria, inflamación y fibrosis renal.⁴¹

Un estudio realizado por Amato y colaboradores en una población urbana en México estimó que la prevalencia de enfermedad renal crónica estadio K-DIGO 5 (TFG < 15 mL/min/1.73 m²) era de 1142 por millón de habitantes, en tanto que la prevalencia de enfermedad renal crónica estadio K-DIGO 3 (TFG < 60 mL/min/1.73 m²) fue de 80,778 por millón de habitantes. Esta prevalencia es una de las más altas en todo el mundo.⁴²

Recomendación de ingesta de agua en la población general para prevención de enfermedad renal crónica

Un pensamiento muy arraigado en la población es que no ingerir una cantidad determinada de

agua puede ocasionar una enfermedad renal crónica. Este concepto surge de la recomendación de un panel de expertos del Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos de Alimentos y Nutrición en 1945 (*US Food and Nutrition Board of the National Research Council*), que establece que deben ingerirse ocho vasos de agua al día para mantener el cuerpo saludable. Sin embargo, esta recomendación está basada en opinión de expertos y no en evidencia científica.⁴³ Es muy importante no confundir el tomar "poca" agua (menos de ocho vasos) con un estado de deshidratación, porque no todos necesitamos tomar ocho vasos de agua para estar bien hidratados; por ejemplo, un individuo que ingiere 1.5 litros de agua puede estar tan bien o mejor hidratado que uno que ingiere 2.5 litros de agua, según las pérdidas de agua de cada uno de ellos. La hidratación adecuada es el equilibrio entre el agua ingerida y las pérdidas de la misma por diferentes vías (actividad física, sudor, pérdidas gastrointestinales y pérdidas urinarias).

Algunos estudios efectuados en animales y en humanos han demostrado que en condiciones de baja hidratación crónica (deshidratación subclínica) y la consiguiente hipertonicidad del fluido extracelular, se induce aumento de la secreción de vasopresina, estimulando así los procesos de concentración de orina y desencadenando el fenómeno de hiperfiltración, que, como se comentó, tiene un efecto negativo en la función renal a largo plazo. En un modelo experimental efectuado en ratas se demostró que las concentraciones altas de vasopresina se acompañan de mayor proteinuria, hipertensión y deterioro de la función renal.⁴⁴

En un estudio observacional efectuado con 2148 pacientes, Clark y colaboradores demostraron que existe correlación inversa entre el descenso de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y el volumen urinario en una cohorte de



sujetos con TFGe mayor a 60 mL/min/1.73 m². El estudio concluyó que una mayor ingesta de líquidos es una medida preventiva de la pérdida de la tasa de filtración glomerular (TFG). Sin embargo, variables como ingesta calórica, sodio, potasio, proteínas, etc., no se incluyeron en el análisis.⁴⁵ Estos resultados se contraponen con los observados en el estudio MDRD, en el que se observó una asociación directa entre el volumen urinario y la disminución de la TFG. Una diferencia muy importante entre estos estudios es que en el estudio MDRD se incluyeron sujetos con enfermedad renal crónica más avanzada, con TFG entre 25 y 55 mL/min/1.73 m². La conclusión más importante de estos estudios es que en estadios avanzados de enfermedad renal crónica debe tenerse mayor precaución en la cantidad de agua que se prescribe, sobre todo en sujetos en quienes la capacidad de dilución y concentración y, por ende, la capacidad de excreción de agua están alteradas.

El estudio de Clark y colaboradores representa la evidencia más sólida hasta la fecha del papel protector de la TFG en sujetos con TFGe > 60 mL/min/1.73 m². Aunque el estudio tiene algunas debilidades, es muy importante resaltar que cuando no existe contraindicación para la ingesta de agua, es preferible ingerir mayor cantidad y evitar, de esta forma, estar en riesgo de deshidratación subclínica.

Recomendación de hidratación en diferentes enfermedades renales

Asimismo, existen diferentes escenarios clínicos en los que la hidratación adecuada podría mejorar el bienestar físico y prevenir daño renal, como la nefrotoxicidad por medicamentos, la nefropatía mesoamericana, la enfermedad renal poliquística y la litiasis renal. Sin embargo, aún en estas enfermedades existe un número insuficiente de estudios para demostrar el beneficio de la ingesta de agua.

Fisiopatología e hidratación en la nefropatía mesoamericana. La nefropatía mesoamericana es un buen modelo para evaluar la importancia de la hidratación. Esta enfermedad es llamada así debido a su localización geográfica en la región de la costa del Pacífico, desde el sur de México hasta Costa Rica, donde tiene prevalencia alta en cortadores de caña de azúcar (principalmente varones), inicialmente es asintomática y generalmente causa enfermedad renal crónica en ausencia de diabetes o hipertensión. Diversos estudios han determinado que el factor causal clave es el intenso trabajo en un medio ambiente con altas temperaturas (34 a 36°C en la mañana y 39 a 42°C por la tarde), lo que favorece deshidratación aguda (pérdida de agua principalmente por sudor) y deterioro de la función renal.

Un estudio reciente efectuado por García-Trabanino y colaboradores evaluó el efecto de la deshidratación en esta enfermedad. Para ello estudió a 189 cortadores de caña de azúcar a los que dividió en dos grupos: el primer grupo incluyó sujetos con disminución de 0.5 kg de peso al final de su jornada con respecto al peso inicial y en el segundo grupo incluyó a sujetos cuyo peso no tuvo variación mayor de 0.5 kg con respecto a su peso inicial. Los resultados mostraron mayor incremento en las cifras de hematócrito y creatinina en sujetos con pérdida de más de 0.5 kg comparado con el grupo que no tuvo pérdida de peso. Estos hallazgos sugieren fuertemente que la deshidratación recurrente puede ser la causa de la alta incidencia de enfermedad renal crónica en este grupo laboral. Otros mecanismos propuestos para el deterioro de la función renal son la disminución del flujo sanguíneo renal, altas demandas de reabsorción tubular, rabdomiólisis, hiperosmolaridad inducida por la activación de la vía de la aldosa-reductasa en el riñón, efecto de la vasopresina e hiperuricemia.⁴⁶

En resumen, los estudios sugieren que la deshidratación crónica juega un papel fundamental en

la nefropatía mesoamericana. La deshidratación crónica se asocia con cambios renales estructurales (fibrosis) relacionados con la secreción de vasopresina.⁴⁴ La adecuada hidratación en estos sujetos (definida como no descenso mayor a 0.5 kg al final de la jornada) previno la elevación del hematócrito y creatinina al final de la jornada laboral.^{46,47}

Fisiopatología e hidratación en la enfermedad renal poliquística del adulto. La enfermedad renal poliquística del adulto es una enfermedad genética y la cuarta causa de enfermedad renal crónica terminal, que es resultado del desarrollo progresivo de quistes renales que causan dolor, hipertensión e insuficiencia renal. El mecanismo fisiopatológico implica a la vasopresina que actúa como un segundo mensajero, estimulando la producción de AMPc promoviendo la proliferación celular y la secreción de líquido tubular hacia el interior de los quistes. En estudios experimentales se ha demostrado que la inhibición de la vasopresina por medio de la ingesta elevada de agua, así como por el bloqueo de los receptores V2 de vasopresina, reduce el tamaño de los quistes y protege la función renal. Torres y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego y comparativo entre la administración de tolvaptan (acuarético, antagonista del receptor V2) contra placebo en sujetos con enfermedad renal poliquística del adulto y TGF α mayor a 60 mL/min/1.73 m². Los desenlaces a evaluar fueron el volumen renal (medido por resonancia magnética) y cambios en la TFG. El resultado después de 36 meses de tratamiento se asoció con disminución del crecimiento de los quistes y mejoría de la función renal.⁴⁸

Los resultados del estudio confirmaron los hallazgos observados previamente en estudios experimentales, en los que el bloqueo de la hormona antidiurética tiene un efecto benéfico en la evolución del tamaño de los quistes y

la función renal en enfermedad poliquística. Asimismo, la ingesta de agua también tiene un efecto fisiológico similar al observado por los acuaréticos, como se demostró en un modelo de enfermedad renal poliquística del adulto en ratas. En este estudio, las ratas se distribuyeron al azar en dos grupos: grupo control (agua natural) y el grupo con alta ingesta de agua a quienes se administró agua dulce para favorecer su ingesta (agua con glucosa a 5%). Las ratas que recibieron agua endulzada ingirieron 3.5 veces más volumen de agua que las ratas que recibieron agua natural, y esta alta ingesta se acompañó de menor osmolaridad, menor expresión renal de los receptores V2, menor crecimiento de los quistes y mejor función renal.⁴⁹

Puede concluirse que la hidratación inhibe la liberación de arginina vasopresina (AVP) y reduce el tamaño de los quistes en modelos experimentales de enfermedad renal poliquística. De manera que la mayor ingesta de agua disminuye la osmolaridad urinaria inhibiendo la hormona antidiurética, por lo que en sujetos con enfermedad renal poliquística del adulto las guías clínicas recomiendan una ingesta elevada de agua libre (2 a 3 litros al día) en el caso de enfermedad renal crónica estadios 1 a 3.⁵⁰

Fisiopatología e hidratación en litiasis renal. Una de las enfermedades renales en donde hay mayor evidencia clínica del beneficio de la hidratación es la litiasis. El mecanismo fisiopatológico es la sobresaturación de la orina que puede permitir la formación espontánea de cristales y finalmente cálculos, ya sea por aumento de la concentración urinaria de los componentes de cristal (calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico o cistina) o disminución de la diuresis, por modificaciones en el pH urinario o por disminución o modificación en los inhibidores urinarios de la cristalización o de la agregación cristalina. Hasta 50% de los sujetos que padecen un episodio de litiasis



tendrán recurrencia en algún momento de su vida. Uno de los factores que lleva a la misma es un volumen urinario bajo.⁵¹ La práctica de incrementar la ingesta de agua para aumentar el volumen urinario y prevenir la recurrencia de litiasis data desde los tiempos de Hipócrates. Debido a que la excreción de promotores de cristalización es ampliamente dependiente del flujo urinario, cualquier incremento en el volumen urinario deberá disminuir la concentración de calcio, fósforo, oxalato y ácido úrico, con la subsecuente reducción de la saturación de algunas de estas sales en forma de cálculos.

Un estudio con seguimiento a cinco años evaluó la recurrencia de litiasis en 199 pacientes. Los sujetos se dividieron en dos grupos: el grupo 1 incluyó 99 pacientes a quienes se les instruyó para ingerir la suficiente cantidad de agua para obtener una diuresis por arriba de 2 L en 24 horas. A los del grupo 2 no se les recomendó ninguna maniobra. Al término del seguimiento de cinco años, la recurrencia de la litiasis ocurrió en 12 de 99 pacientes del grupo 1 y en 27 de 100 pacientes en el grupo 2, lo que fue estadísticamente significativo ($p = 0.008$). Hubo más del doble de recurrencias en el grupo sin hidratación intensiva.⁵² El estudio concluyó que la hidratación reduce la recurrencia de cálculos renales en humanos. Debido a resultados de estudios similares y a la fuerte evidencia fisiológica, la litiasis es una recomendación absoluta para una alta ingesta de agua.

Recomendaciones

1. En sujetos con enfermedad renal crónica etapas K-DIGO 1 a 3 se recomienda una ingesta de líquidos de aproximadamente 2.5 L al día, siempre y cuando no exista contraindicación para la misma (por ejemplo, síndrome nefrótico).
2. En pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 se recomienda que

la ingesta de agua sea individualizada por el nefrólogo. Debe tenerse en cuenta la causa de la enfermedad renal crónica, la diuresis del paciente, la función cardiaca y el estado de volumen extracelular.

3. En pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a daño tubular crónico, debido a que no tienen problema en la excreción de líquido, pueden tener una ingesta libre de agua, a excepción de los pacientes con enfermedad renal crónica etapa K-DIGO 5.
4. En los pacientes con enfermedad renal crónica acompañada de estados edematosos debe restringirse la ingesta de líquidos independientemente del estadio de enfermedad renal crónica.
5. En el caso de la nefropatía mesoamericana se recomienda la ingesta constante de líquidos durante la jornada de trabajo por arriba de 0.8 L/h para evitar la pérdida mayor a 0.5 kg de peso por jornada de trabajo.
6. En enfermedad renal poliquística del adulto se recomienda la ingesta de 2 a 3 L al día en el caso de enfermedad renal crónica estadios 1 a 3 e individualizar la cantidad de agua en estadios 4 a 5 de acuerdo con el criterio del nefrólogo.
7. En sujetos con litiasis renal se recomienda ingerir de 2.5 a 4 L de agua al día, procurando lograr una diuresis de al menos 2 L en 24 horas.

Hidratación en el paciente con hipertensión arterial

Objetivo

Conocer los aspectos a considerar para hidratar a un paciente con hipertensión arterial.

Introducción

La hipertensión arterial es un importante problema de salud pública que afecta a jóvenes y a adultos. Es una enfermedad multifactorial que implica factores genéticos y ambientales, desencadenando complejos mecanismos hemodinámicos y metabólicos.⁵³ En México es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, donde tiene prevalencia de 31.5% en población adulta y es uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular e insuficiencia renal. Sus complicaciones se relacionan directamente con la magnitud del aumento de la presión arterial y el tiempo de evolución. La edad, la ingesta alta de sodio, las dietas elevadas en grasas saturadas, el tabaquismo, la inactividad física y la existencia de enfermedades crónicas, como obesidad, dislipidemia y diabetes, son los factores que contribuyen a la aparición de la hipertensión arterial.⁵⁴

Fisiopatología

La patogénesis de la hipertensión es compleja e implica aumento de la resistencia vascular sistémica, rigidez arterial, aumento del gasto cardiaco, retención de líquidos o la combinación de todos estos factores.⁵⁵ La presión arterial depende del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas.⁵⁶ Mientras que la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico contribuyen al gasto cardiaco, la resistencia periférica total está dada por el equilibrio entre las presiones arterial y venosa y, por otro lado, el volumen sistólico que depende del volumen intravascular y del sodio,⁵⁷ de manera que cualquier evento que modifique el gasto cardiaco modificará las cifras de presión arterial. El riñón juega un papel esencial en el control de la presión arterial, ajustando el equilibrio de sodio y el volumen sanguíneo. La presión arterial normal puede mantenerse mientras los mecanismos que regulan la excre-

ción de sodio puedan sostener el equilibrio de éste mediante la modulación adecuada de la relación presión-natriuresis. El aumento de la presión arterial estimula a los riñones a excretar más sal y agua, disminuyendo así el volumen extracelular y plasmático. La alteración de la capacidad del riñón para mantener el equilibrio de sodio y agua puede determinar el aumento de la presión arterial.⁵⁵

Entre las causas que modifican el gasto cardiaco están las actividades recreativas o deportivas, laborales (trabajo pesado) y manejo con natriúricos; por ejemplo, durante el ejercicio, el aumento del metabolismo y la producción de calor requieren aumento del gasto cardiaco que se logra a través de un mayor volumen sistólico y ritmo cardiaco, ajustando el flujo sanguíneo sistémico.⁵⁸

En varias cohortes, la euhidratación se asoció con mejoría en el control de la presión arterial, regresión sustancial del índice de masa ventricular izquierda, de la rigidez arterial y mejor tasa de supervivencia en pacientes hipertensos.⁵⁵ En cambio, la deshidratación se ha relacionado con hipotensión postural (más frecuente en adultos mayores), hipoperfusión tisular y alteraciones renales.

Recomendaciones

Los aspectos a considerar en una bebida son la cantidad de sodio, el contenido de cafeína y el tipo y características de los edulcorantes que contiene. La ingesta de sodio se correlaciona con incrementos de la presión arterial, pero no con la prevalencia de hipertensión. En el estudio INTERSALT, la presión arterial se incrementó 0.9 mmHg por cada 10 mmol de aumento en la ingesta de sal.⁵⁹ Para prevenir y tratar la hipertensión, el Programa de Educación en Hipertensión de Canadá recomienda que la cantidad de sodio debe restringirse a menos de 2300 mg



(100 mmol)/día y entre 1500 y 2300 mg (65 a 100 mmol) por día en pacientes hipertensos,⁶⁰ mientras que la OMS recomienda que la ingesta de sodio en adultos no exceda 2 g al día (equivalente a 5 g de sal/día).⁶¹ Por ejemplo, las bebidas para deportistas deben contener sodio e hidratos de carbono (en forma de azúcares) entre 230 y 575 mg/L y máximo 80 g/L, respectivamente.⁸

Respecto del consumo de cafeína, ésta puede producir aumento agudo y transitorio de la presión arterial en personas que no están habituadas, desencadenado por una respuesta simpática; sin embargo, este efecto desaparece con el consumo habitual, de manera que las bebidas con cafeína no están contraindicadas en pacientes hipertensos.⁶²

Varios estudios clínicos han reportado que el riesgo relativo de hipertensión en quienes ingieren bebidas endulzadas con azúcar y con edulcorantes no calóricos es similar y que no hay diferencia de acuerdo con el tipo de edulcorante.⁶³⁻⁶⁵

Hidratación en el paciente con cardiopatía

Objetivo

Dar pautas de recomendación en hidratación en pacientes con cardiopatías en las que, por su fisiopatología, ésta forma parte fundamental de su tratamiento.

Introducción

No puede hablarse de cardiopatía como una entidad única porque las enfermedades cardiovasculares (ECV) varían en su origen, fisiopatología y repercusión. Las cardiopatías más prevalentes en México son la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca, que puede ser de origen idiopático, valvular, isquémico, chagásico, etc. Otra entidad que si bien no es una

cardiopatía pero sí una afección cardiovascular que puede agravarse por la inadecuada hidratación es la disautonomía, conocida también como síncope neurocardiogénico o intolerancia ortostática.

Las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar como causa de mortalidad general en México del año 2000 a 2011. De 1998 a 2011, las defunciones por esta causa tuvieron tasas que variaron de 70.7 a 97.0 por 100,000 habitantes, con predominio de la enfermedad isquémica con tasa de 65.6 por 100,000 habitantes; en 2011 el mayor número de defunciones ocurrió en hombres.⁶⁶

Fisiopatología

La ruptura de la placa aterosclerótica y la consecuente trombosis son componentes patogénicos de la cardiopatía isquémica, así como la inflamación, misma que juega un papel relevante en la inestabilidad de la placa y la trombogenicidad.⁶⁷ En un estudio observacional Chan y su grupo mencionan que la viscosidad sanguínea, el porcentaje de hematócrito y el fibrinógeno son factores de riesgo de enfermedad coronaria que pueden alterarse por la deshidratación y que la alta ingesta diaria de agua, en comparación con la baja ingesta, se asocia con riesgo relativo de 0.46 en hombres y de 0.59 en mujeres de padecer cardiopatía isquémica.⁶⁸

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo resultado de cualquier trastorno estructural o funcional del corazón que altera la capacidad del ventrículo de llenarse de sangre o de expulsarla, provocando disminución del gasto cardiaco, presiones intracardiacas elevadas (o ambas) en reposo o durante el estrés.^{69,70} La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca, así como las cardiomiopatías dilatadas (causadas por quimioterapia, congénitas, infecciones virales, por alcohol y

embarazo) e hipertensión arterial.⁷⁰ En la insuficiencia cardiaca, como respuesta al gasto cardiaco insuficiente, se activan mecanismos de compensación neuroendocrinos sistémicos que contribuyen a los signos y síntomas y a la evolución natural de la enfermedad. Se activan el sistema simpático, el de renina-angiotensina-aldosterona y la endotelina, además de mecanismos renales, produciendo daño endotelial, incremento de radicales libres, apoptosis, fibrosis cardiaca, alteraciones celulares y moleculares, así como miotoxicidad y remodelación cardiaca que contribuyen al deterioro. La endotelina, la norepinefrina y la angiotensina II que se liberan y activan la cascada de las MAP (quinasas de proteína activadas por mitógenos) que producen hipertrofia, favorecen la isquemia y las arritmias.⁷¹ Al disminuir la función cardiaca, el riñón es el principal órgano afectado, porque al activarse los sistemas mencionados, ocurren alteraciones hidroelectrolíticas, que inducen la retención de agua y sodio.⁷²

En varios metanálisis se ha demostrado que la restricción de sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca activa el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona contribuyendo a la retención de agua y sodio y descompensando la insuficiencia cardiaca.⁷²⁻⁷⁴ En su estudio Doukky y su grupo demostraron que una dieta restrictiva en sodio (menor a 2500 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardiaca clases II/III de la *New York Heart Association* (NYHA), incrementó la mortalidad 42.3 vs 26.2% en comparación con sujetos con una dieta sin restricción mayor o igual a 2500 mg/día, con incremento también de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca 32.3 vs 20%, respectivamente, sin incremento significativo de mortalidad cardiaca por todas las causas,⁷⁴ por lo que una dieta más liberal en sodio disminuye la retención de líquidos y mejora la respuesta a diuréticos (consecuencia de la natriuresis). Los pacientes que recibieron en promedio 2760 mg/día de sodio disminuyeron

los síntomas de la insuficiencia cardiaca, mostrando mejores parámetros de compensación neurohormonal.⁷³

Otra de las enfermedades en la que la hidratación forma parte fundamental de su tratamiento es el síncope neurocardiogénico o intolerancia ortostática, en donde existe insuficiencia de la actividad simpática, por lo que la vasoconstricción es deficiente, porque en la persona afectada, cuando se pone de pie o permanece demasiado tiempo en bipedestación, la presión arterial cae o no se mantiene y se produce síncope o presíncope. La hipotensión ortostática se define como la disminución anormal de la presión arterial sistólica al ponerse de pie y la intolerancia ortostática se refiere a los síntomas y signos en la posición vertical debidos a una anomalía circulatoria, de manera que en el síncope ocurre pérdida transitoria del estado de alerta debida a hipoperfusión cerebral global transitoria; es de inicio rápido, de corta duración y de recuperación completa espontánea. En la hipotensión ortostática clásica la presión arterial sistólica desciende 20 mmHg y la diastólica 10 mmHg en los tres primeros minutos de haberse incorporado el paciente.⁷⁵

Recomendaciones

No hay una recomendación específica en la hidratación por las guías más actuales de cardiología; sin embargo, la deshidratación aumenta el esfuerzo cardiovascular (hay que recordar que la sed se despierta como manifestación de la deshidratación con 1% de las pérdidas de líquido corporal), por lo que los pacientes con cardiopatía no deben llegar a tener sed para evitar este esfuerzo cardiaco.⁷⁶

En lo que respecta a pacientes con insuficiencia cardiaca, si no existen datos de congestión y el paciente está compensado, no debería existir restricción estricta de la ingesta de líquidos fuera del



periodo de descompensación aguda. La restricción de líquidos dependerá del sodio sérico, los datos de congestión y la ganancia de peso relacionada con retención de líquidos. En caso de documentar hiponatremia (menos de 130 mEq/L), la restricción debe recomendarse de manera individualizada.^{72,73} Mención aparte merecen los pacientes con insuficiencia cardíaca compensados que realizan actividad física como parte de su rehabilitación o tratamiento, a quienes se les recomienda consumir agua suficiente durante el esfuerzo físico para evitar deshidratación y, en consecuencia, incrementarán el consumo de líquidos a pesar del diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

La expansión de volumen extracelular es un objetivo importante en el tratamiento de la hipotensión ortostática, por lo que en ausencia de hipertensión debe instruirse a los pacientes para que tengan una adecuada ingesta de sal y agua, de 10 g de sodio y de 2 a 3 L por día, respectivamente.⁷⁵ Por ejemplo, las bebidas ricas en minerales, como agua mineral o bebidas para deportistas, podrían ser una buena opción para estos pacientes para mantener mayor volemia intravascular.

En la revisión de O'Keefe y colaboradores de los efectos del consumo de café en enfermedad cardiovascular, concluyen que la ingesta de 2 a 3 tazas de café es segura y que no está asociada con efectos adversos cardiovasculares en pacientes posinfarto o con insuficiencia cardíaca y que puede incluirse como parte de una dieta saludable para el público general y también para sujetos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular diagnosticada.⁷⁷

Hidratación en el paciente con neumopatía

Objetivo

Saber cómo repercute la hidratación en enfermedades respiratorias relacionadas con alteraciones en el barrido mucociliar.

Introducción

La hidratación es esencial para poder efectuar las funciones no sólo respiratorias, sino de todo el organismo, una de las vías de intercambio de agua y electrólitos con el exterior es la pulmonar. Entre las funciones del sistema respiratorio están el intercambio gaseoso, el metabolismo de compuestos, el filtrado de materiales tóxicos y de la sangre, porque todo el gasto cardíaco pasa por este punto.

En los pulmones hay un constante intercambio capilar de líquido y tan pronto el aire atmosférico entra en las vías respiratorias está expuesto a los líquidos que recubren las superficies respiratorias, humidificándolo incluso antes de su entrada en los alvéolos, que están tapizados por una capa de líquido que contiene surfactante que reduce la tensión superficial del líquido alveolar previniendo su colapso, impidiendo que se llenen de líquido y manteniéndolos secos.⁷⁸ El equilibrio hídrico del lecho capilar pulmonar se rige por la ley de Starling, que mide las presiones hidrostáticas y oncóticas capilares e intersticiales. Asimismo, la primera línea de defensa del epitelio respiratorio es el barrido mucociliar que, mediante la secreción constante de moco, mantiene la hidratación de la vía aérea, además de atrapar partículas, bacterias y virus, y de contribuir con sustancias antioxidantes, antiproteasas y antimicrobianas. La capa de líquido periciliar, en conjunto con la de moco, forman la capa de líquido superficial de la vía aérea. Las alteraciones en el barrido participan en la patogenia del asma bronquial, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de la fibrosis quística.⁷⁹ En las dos primeras se afectan las vías aéreas de conducción, mientras que en la fibrosis quística existe alteración en el transporte de iones debido a un defecto en el canal regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema pulmonar) es uno de los problemas de salud pública más relevantes por su efecto en mortalidad, discapacidad y afectación en la calidad de vida, está estrechamente relacionada con el consumo de tabaco. La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica varía entre 3.9 y 60.7% en México; estas discrepancias se explican por los diferentes criterios usados para definir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁸⁰ y en países industrializados es de 3 a 6%; por ejemplo, en España se reportó una prevalencia de 9%,⁸¹ sin embargo, tan sólo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se ubicó en el cuarto lugar en la tabla de morbilidad y mortalidad anual y a nivel nacional entre el cuarto y sexto lugar.⁸²

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y en la adolescencia, resulta en ausentismo escolar, laboral y en elevados costos sanitarios. Tiene prevalencia de 8 a 20%.⁸³ La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, con modelo de herencia autosómica recesiva con afectación multisistémica, con evolución crónica, progresiva, incurable y mortal, afecta principalmente a la raza caucásica. En México no existen estudios que determinen su incidencia; sin embargo, se reportó una incidencia de 1 en 8500 recién nacidos.⁸⁴

Fisiopatología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se distingue por obstrucción crónica del flujo espiratorio que se manifiesta como bronquitis crónica (con o sin enfisema).⁷⁹ En términos clínicos, se caracteriza por hipersecreción de moco, producción de esputo y puede o no estar relacionada con obstrucción de la vía aérea,⁸⁵ también puede ocurrir fibrosis, daño al tejido e inflamación de la vía aérea pequeña. El tabaco disminuye la frecuencia del barrido ciliar y modifica estructuralmente los cilios que son 10% más cortos

que los de no fumadores.⁷⁹ La deshidratación incrementa la concentración del moco y parece contribuir al fracaso del aclaramiento del mismo, lo que se asocia con los síntomas y progresión de la enfermedad, además de contribuir a mayor riesgo de infección y exacerbación de la misma. La hidratación de la capa de moco, en parte regulada por las concentraciones extracelulares de nucleótidos/nucleósidos, es un determinante importante de la eficacia del aclaramiento del moco.⁸⁵ El asma se distingue por hiperreactividad de la vía aérea, obstrucción por moco y cambios estructurales, como proliferación de fibroblastos, músculo liso y células calciformes hipertróficas e hiperplásicas, en donde la inflamación de la vía aérea se ha relacionado con disfunción mucociliar.⁷⁹ El defecto primario en la fibrosis quística es una alteración en el transporte de iones debido a menor expresión del canal regulador transportador de cloro (Cl⁻) de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), que se manifiesta por marcada disminución de la conductancia de Cl⁻ y aumento en la absorción de Na⁺, lo que resulta en un líquido superficial viscoso de la vía aérea, que se adhiere a la superficie epitelial, colapsa la capa de líquido periciliar y frena el movimiento ciliar.⁷⁹ La conductancia transmembrana de fibrosis quística es una proteína transmembrana, es un canal de cloruro y bicarbonato activado por AMP cíclico (adenosín monofosfato cíclico), que es decisivo para la homeostasia del pulmón, porque la disminución o pérdida de su función conducen a estasis de moco, infecciones bacterianas e inflamación crónica que promueven la destrucción pulmonar progresiva.⁸⁶ De manera que la deshidratación de la vía aérea juega un papel importante en la fisiopatología de la bronquitis crónica y en las manifestaciones de la fibrosis quística.⁸⁷

Recomendaciones

No existe guía o recomendación específica en relación con los requerimientos diarios de líquidos



por vía oral en pacientes con las enfermedades respiratorias mencionadas; sin embargo, está claro que la hidratación es importante para poder llevar a cabo la función respiratoria.

El diagnóstico de deshidratación en el paciente con neumopatía representa un reto clínico de múltiples facetas a considerar, por lo que la hidratación es importante por la estrecha relación de la vía aérea con el medio ambiente. La interacción cardiopulmonar da un “valor de reto agregado” para lograr con seguridad una hidratación apropiada.

La hidratación de la vía aérea es más útil y segura por vía endógena, es decir, mientras el individuo esté hidratado, los mecanismos de intercambio celular, desde la porción basal de la célula epitelial hasta el ápice y la formación de la capa líquida de la vía aérea, no se alterarán. Los pacientes con neumopatía no deberían tener restricción de bebidas carbonatadas, café, té, endulzadas, etc., a menos que tengan alguna comorbilidad que impida su consumo.

Hidratación en el paciente con dislipidemia

Objetivo

Analizar las evidencias científicas respecto de las opciones de hidratación en el paciente con dislipidemia.

Introducción

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades resultantes de concentraciones séricas anormales de colesterol, triglicéridos, C-HDL, C-LDL y otras lipoproteínas que constituyen un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular,⁸⁸ la hipoalfalipoproteinemia (colesterol-HDL menor a 40 mg/dL) es la más común en México (60.5% de la población total; hombres 68.1%, mujeres 53.9%).⁸⁹ Para que se

manifiesten, debe existir una alteración genética (mutaciones o polimorfismos en genes implicados en la síntesis, transporte y metabolismo de lipoproteínas)⁹⁰ y un inadecuado estilo de vida (ingesta exagerada de hidratos de carbono, lípidos y proteínas), además de falta de actividad física. La dislipidemia forma parte del síndrome metabólico, que es consecuencia de la dieta actual, rica en hidratos de carbono y lípidos (grasas saturadas). En 2006, la prevalencia de colesterol (mayor o igual a 200 mg/dL) en México, en una muestra de 4040 individuos, fue de 43.6% y en la encuesta del IMSS, en la que participaron 20,062 pacientes, se identificó una prevalencia de 12.4% en hombres y de 13.8% en mujeres.⁹¹ En esta muestra, hay que considerar que un importante porcentaje de los individuos estudiados eran menores de 50 años, lo que podría explicar la prevalencia relativamente baja de hipercolesterolemia. Entre los distintos elementos de la dislipidemia relacionados con el riesgo cardiovascular destaca de manera importante la concentración de C-LDL, porque por cada reducción de 39 mg/dL, se logra disminución de 20% en la incidencia de eventos cardiovasculares en hombres y en mujeres.⁸⁸

Fisiopatología

Se ha demostrado que el consumo de bebidas endulzadas con fructosa, pero no con glucosa, durante 10 semanas, aumenta la síntesis lipídica *de novo*, promueve la dislipidemia, altera la sensibilidad a la insulina y aumenta la adiposidad visceral en adultos con sobrepeso u obesidad, de manera que la fructosa es el sustrato preferido para la lipogénesis, porque aumenta la acumulación y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, con el consiguiente aumento de la síntesis de triglicéridos hepáticos.^{92,93} Asimismo, la fructosa tiene mayor efecto lipogénico que la glucosa y la alta fructosa, en donde los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus

siglas en inglés) y el coactivador PPAR gamma 1 beta juegan un papel importante en la patogénesis de la hipertrigliceridemia inducida por la fructosa y la mayor resistencia a la insulina. Estudios recientes sugieren un papel importante de la lipogénesis hepática *de novo* como mecanismo patogénico en la hipertrigliceridemia y en la enfermedad del hígado graso no alcohólico asociadas con el síndrome metabólico.⁹⁴ La lipogénesis hepática *de novo* (síntesis de ácidos grasos saturados, palmitato, secreción de palmitato de triglicérol y VLDL) ocurre después de la ingesta de glucosa o fructosa a través de las vías glucolíticas y lipogénicas hepáticas, mayormente estimuladas por fructosa que por glucosa.^{95,96} Por tanto, la alta ingesta de fructosa, pero no de glucosa, conduce a mayor adiposidad visceral, disregulación de síntesis de lípidos y disminución de la sensibilidad a la insulina en adultos con sobrepeso, lo que se demostró en un estudio con distribución al azar, controlado, efectuado en adultos con sobrepeso u obesidad, en los que el consumo de bebidas azucaradas produjo cambios en las hormonas adipocitarias, asociándose con distintas respuestas metabólicas; las concentraciones de proteína estimulante de acilación (ASP, por sus siglas en inglés) se asociaron con mayores concentraciones posprandiales de triglicéridos, adiponectina, aumento de grasa abdominal y visceral y las concentraciones de leptina con el peso corporal y concentración de insulina.⁹⁷

Recomendaciones

No existe suficiente información acerca de hidratación y dislipidemia, lo que más se ha estudiado es la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, no todas las bebidas azucaradas están endulzadas con glucosa o fructosa pura, sino con jarabe de maíz con alta fructosa (55% de fructosa y 45% de glucosa) y sacarosa (50% de fructosa y 50% de glucosa), lo

que podría explicar la alta prevalencia de enfermedad metabólica.⁹³ El consumo de agua simple puede tener un papel benéfico en el control del peso y, por tanto, en el estado de salud en general; sin embargo, si el individuo tiene preferencia por las bebidas saborizadas, se puede contemplar el consumo de edulcorantes no calóricos o bajos en calorías (sacarina, sucralosa, acesulfame potásico, aspartame, neonatame, alitame, estevia, etc.) en las bebidas como té, café, aguas frescas, bebidas carbonatadas, etc., con la intención de reducir la ingesta de azúcares simples. También puede consumirse agua mineralizada con gas o mineral. En caso de consumir leche, que ésta sea descremada y no consumir más de seis tazas de café al día.

Hidratación en el paciente con hiperuricemia

Objetivo

Conocer la importancia de la hidratación en la prevención de la litogénesis causada por hiperuricemia.

Introducción

La hiperuricemia se produce como consecuencia del inadecuado metabolismo hepático de las nucleoproteínas, cuyo producto final es el ácido úrico. Es una enfermedad crónica en la que la hidratación forma parte del tratamiento integral. Se manifiesta cuando se incrementa la concentración de ácido úrico en sangre: más de 7 mg/dL en hombres y mujeres posmenopáusicas, 6 mg/dL en mujeres premenopáusicas y 4 mg/dL en niños, acumulándose en forma de sales insolubles (uratos) en el riñón y en las articulaciones.⁹⁸ Este incremento puede deberse al aumento de la producción o a la disminución de la eliminación renal. Tiene prevalencia de 2.4 a 4.7% de la población mexicana, principalmente masculina, entre 20 y 50 años de edad. En las mujeres también se manifiesta, pero en menor proporción. Se asocia con cálculos renales, hipertensión



arterial, aumento de colesterol, triglicéridos y diabetes; debido a que en México el sobrepeso y la obesidad son muy prevalentes, es posible que también sea mayor la prevalencia de pacientes con hiperuricemia.⁹⁹ Varios factores participan en la aparición de hiperuricemia, como la dieta alta en purinas (carnes, vísceras, embutidos, etc.), edulcorantes derivados de fructosa, consumo de alcohol (cerveza) y aspectos genéticos, tiene incidencia familiar de incluso 30%.¹⁰⁰

Fisiopatología

El ácido úrico es un producto de desecho del catabolismo de las purinas, que se oxidan por la enzima xantina oxidasa. Este proceso ocurre de manera continua, de manera que el ácido úrico es un constituyente intracelular normal. La uricasa es la enzima que oxida el ácido úrico en alantoína, altamente soluble en agua, lo que facilita su eliminación; sin embargo, los humanos carecemos de esta enzima, por lo que el ácido úrico es el producto final de las purinas que provienen de la dieta, se absorben en el intestino y se excretan por el riñón, aunque una cantidad es reabsorbida por este órgano. Esta retención de ácido úrico podría sugerir que tiene algún papel fisiológico importante, por lo que podría esperarse que el mismo provenga de sus propiedades antioxidantes.¹⁰¹ El pH urinario juega un papel en la cristalización y precipitación del ácido úrico, es directamente proporcional: a menor pH urinario, mayor riesgo de formación de cristales, mientras que la concentración urinaria de ácido úrico depende de la cantidad de ácido úrico excretada y del volumen de orina producido durante ese periodo, por tanto, la combinación de bajo volumen urinario y alta osmolaridad producen hiperuricosuria que conduce a la precipitación de cristales.¹⁰⁰

La ingesta de fructosa en la dieta también participa en la producción de ácido úrico. En el hígado, la carga de fructosa se fosforila en

fructosa 1P estimulando la hidrólisis de ATP, con aumento subsiguiente de AMP, lo que conduce a mayor síntesis de ácido úrico, de manera que el consumo de bebidas azucaradas con fructosa se asocia significativamente con las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, contribuyendo a la aparición de enfermedades relacionadas con el metabolismo del ácido úrico (gota y cálculos renales). Asimismo, la fructosa tiene un mayor efecto lipogénico que la glucosa.¹⁰²

Recomendaciones

La forma directa de disminuir la saturación de la orina es incrementando el volumen urinario mediante el consumo de líquidos. Debe promoverse el consumo mínimo de 2.5 L/día, lo que favorecerá a los hiperproductores de ácido úrico y a los hiposecretores.¹⁰³ Se recomienda evitar las bebidas con jarabe de maíz de alta fructosa o limitar su ingesta. Se sugiere eliminar o reducir el consumo de alcohol, en especial la cerveza, porque ésta ha mostrado proteger ante la formación de litos de calcio, pero incrementa el riesgo de cálculos de ácido úrico debido a su efecto uricosúrico relacionado con el alto contenido de purina-guanosina.¹⁰³ Debe tomarse en cuenta que las bebidas para deportistas, que contienen hidratos de carbono (80 g/L) y sodio (230 a 575 mg/L) pueden ser un factor de riesgo de litogénesis, especialmente en los pacientes con predisposición genética.

Hidratación en situaciones especiales: pacientes adultos mayores

Objetivo

Conocer la importancia de la hidratación en pacientes adultos mayores, sus requerimientos hídricos y los factores que influyen en el equilibrio hídrico, así como los factores de riesgo de deshidratación y recomendaciones específicas.

El proceso de envejecimiento y su relación con requerimientos hídricos

El proceso de envejecimiento fisiológico desarrolla cambios en la composición corporal del equilibrio interno-externo y de los mecanismos de control del equilibrio hídrico a nivel central (mecanismo de la sed) y periférico (control de pérdidas por el riñón). Por ejemplo, los requerimientos medios de líquido varían entre 30 y 35 mL por kg de peso o, bien, 1 a 1.5 mL por cada kilocaloría ingerida en la dieta, de manera que una persona mayor con peso entre 55 y 70 kg requerirá, en condiciones normales, 2 a 2.5 L de líquidos al día, lo que equivale a aproximadamente entre 8 a 12 vasos de agua.^{76,104}

Las necesidades de agua del organismo pueden modificarse por varios factores que influyen en el equilibrio hídrico, como la edad, la temperatura ambiental y la corporal, la actividad física, los hábitos dietéticos y la función renal, que se altera por el envejecimiento y puede verse aún más alterada por alguna enfermedad (la senescencia renal reduce la capacidad para conservar el agua y concentrar la orina, la filtración glomerular puede reducirse en 50 a 63% desde la edad de 30 a 80 años),¹⁰⁵ por algunos fármacos (polifarmacia), enfermedades agudas relacionadas con modificaciones del volumen de líquido corporal, ya sea por exceso (sobrecarga), por defecto (deshidratación) o por mala distribución, uso de vestimenta que aumente la temperatura corporal y la función gastrointestinal (hernia hiatal con reflujo, gastroparesia o estreñimiento), entre otros.¹⁰⁴

Asimismo, hay que considerar que en personas sanas, el consumo deficiente de líquidos no conlleva inmediatamente a deshidratación; sin embargo, las personas mayores son especialmente sensibles y las manifestaciones clínicas por pérdida de líquidos son atípicas, ocurren en

forma de caídas, desorientación, déficit cognitivo o síndrome confusional, porque el mecanismo de la sed está alterado y la sensación de saciedad se satisface con pequeñas cantidades de líquido (3 mL/kg de peso),¹⁰⁴ lo que se vuelve más complicado por los cambios fisiológicos de la edad: disminución de la sensación de sed y la reducción de la capacidad del organismo de mantener un equilibrio efectivo de agua.¹⁰⁶

En el estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) se demostró que hasta 50% de los adultos mayores pueden tener plasma hipertónico, indicador de deshidratación celular. La tonicidad plasmática se estimó a partir de los valores de glucosa, sodio y potasio: hipertonicidad leve (295 a 300 mmol/L) e hipertonicidad manifiesta (mayor o igual a 300 mmol/L), estimados por edad, sexo, raza, ayuno y estado glucémico. En este estudio observaron hipertonicidad leve en 40% e hipertonicidad manifiesta en 20% de la muestra (14,855 adultos de la comunidad entre 20 y 90 años de edad) asociada con la edad avanzada, raza hispana y afroamericana, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes y hemoconcentración.¹⁰⁷ En otro estudio se investigó la prevalencia de deshidratación hiperosmolar en adultos hospitalizados mayores de 65 años. Los pacientes fueron captados a su ingreso al hospital, se encontró 37% de pacientes deshidratados, de los que 62% seguían deshidratados 48 horas después de su admisión y 7% murieron en el hospital; los autores concluyeron que la deshidratación hiperosmolar se asocia con mortalidad hospitalaria seis veces mayor que en pacientes euhidratados, independientemente de la edad, del sexo, comorbilidades, la severidad de la enfermedad y el riesgo de desnutrición.¹⁰⁵ La evidencia existente concluye que existen altas tasas de deshidratación entre la población mayor.¹⁰⁸

Además, los adultos mayores frecuentemente tienen dificultad para acceder a bebidas debido a



la disminución de la movilidad, problemas visuales, deglución, trastornos cognitivos, consumo de fármacos y por miedo a la incontinencia.¹⁰⁹ También hay que tomar en cuenta que la hidratación subóptima está asociada con incremento en la susceptibilidad a infecciones urinarias, neumonías, úlceras por presión, confusión y desorientación, caídas, estreñimiento, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, crisis convulsivas, intoxicación medicamentosa e hipertermia.¹¹⁰

Recomendaciones

Entre las intervenciones sugeridas para evitar la deshidratación en los adultos mayores se encuentran: educación a la familia y al personal de salud y mejorar el cuidado del paciente, uso de tiempos sociales para que el paciente beba, tener bebidas cerca de los pacientes, ofrecer de beber continuamente, vigilar el color de la orina, ingerir más líquidos cuando hace más calor, evaluación de los medicamentos que toman los pacientes, identificar la anorexia y apoyo a los pacientes con problemas de deglución.^{111,112} Se recomienda que las bebidas para adultos mayores sean sin gas, no muy ricas en minerales, pueden utilizarse alternativas como leche (de preferencia descremada), jugos naturales, infusiones, tes, caldos, sopas, gelatinas, café, agua saborizada, etc.; tener una temperatura agradable entre 12 y 14°C, de preferencia isotónicas y no deben superar 12% de su contenido en hidratos de carbono; pueden ser con sabores fuertes (limón o lima, por ejemplo) y pueden tener edulcorantes.^{76,104} Por supuesto, la evaluación integral del paciente geriátrico es recomendable para elegir las bebidas que puedan ingerir, tomando en cuenta sus necesidades hídricas de acuerdo con sus comorbilidades, preferencias, actividades, ejercicio, estado de alerta, etc.

Hidratación en situaciones especiales: periodo perioperatorio

Objetivo

Conocer la importancia de mantener o restaurar el volumen sanguíneo circulante eficaz durante el periodo perioperatorio.

Introducción

El propósito de la fluidoterapia es mantener el flujo sanguíneo adecuado a todos los órganos, inclusive a los tejidos dañados, sin afectar la cicatrización de las heridas ni producir efectos secundarios, garantizando el adecuado equilibrio hidroelectrolítico y reemplazando pérdidas de fluidos a tiempo con el objetivo de equilibrar el aporte y la demanda de oxígeno tisular.¹¹³

La cirugía mayor es una “agresión” considerable no fisiológica que puede asociarse con morbilidad y mortalidad perioperatorias significativas relacionadas con la cantidad de líquido administrado, ya sea insuficiente o más comúnmente en exceso, lo que puede incrementar las complicaciones posoperatorias.¹¹⁴ En situaciones clínicas como hipovolemia por pérdida hemática, fluidoterapia posterior a la cirugía, pérdidas por el tubo gastrointestinal o urinarias, pérdidas insensibles por fiebre, quemaduras o exposición prolongada de los tejidos expuestos en la cirugía y el tamaño de la herida, redistribución de líquidos que puede ocasionar edema o secuestro, se requiere la corrección hídrica para evitar hipovolemia persistente, hipoxia, hipotensión o hipoventilación que agravan la situación quirúrgica del paciente.¹¹³ Es importante tomar en cuenta el estado de salud del paciente, la edad, el tipo de cirugía y las comorbilidades, porque en pacientes en riesgo alto, la sobrecarga de lí-

quidos se asocia con complicaciones que ponen en riesgo la vida, como edema pulmonar, lo que incrementa la mortalidad.¹¹⁴

Fisiopatología

Los efectos vasodilatadores de los fármacos anestésicos, la pérdida de volumen sanguíneo, la respuesta hormonal fisiológica a la cirugía y las pérdidas insensibles debidas a la exposición del campo quirúrgico influyen en el mantenimiento de la perfusión tisular y el metabolismo oxidativo.¹¹⁵

Entre los cambios fisiológicos que ocurren durante el estrés quirúrgico están el aumento del tono simpático y la liberación de hormona antidiurética que pueden ocasionar disminución transoperatoria del volumen urinario que no necesariamente se relaciona con disfunción renal.¹¹⁶ Estos cambios complican la excreción del exceso de agua y sodio por parte del riñón, dificultando el mantenimiento de la osmolaridad plasmática, porque se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con la consecuente liberación de catecolaminas y vasopresina, provocando retención de agua, sodio y oliguria a pesar de la sobrecarga hídrica, generándose hiponatremia dilucional, más aún cuando el procedimiento anestésico no permite la homeostasia. Si durante la cirugía se infunde solución salina a 0.9% en exceso, puede ocasionar acidosis hiperclorémica por la sobrecarga de sodio y cloro. Asimismo, hay depleción de potasio por la activación del SRAA, reduciendo aún más la excreción de sodio. También se observa aumento de la permeabilidad capilar con fuga de albúmina y líquido hacia el intersticio, empeorando el edema intersticial. Los mediadores inflamatorios que también se liberan por el estrés quirúrgico son el factor de necrosis tumoral alfa, lipoproteínas de baja densidad y el péptido natriurético atrial que degradan el

glicocálix endotelial,¹¹⁵ que es una estructura compleja, rica en proteoglicanos y glicoproteínas que recubren el endotelio vascular, el endocardio y los vasos linfáticos, y que juega un papel importante en la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo microcirculatorio.¹¹⁷ Es, además, la interfase entre la inflamación y la coagulación y controla ambos fenómenos: regula el tono vasomotor a través de la liberación de sustancias vasoactivas y activa los procesos de coagulación, convirtiéndose en uno de los principales reguladores de la microcirculación.¹¹⁸ Esta alteración puede ser fisiológica (paso de escaso volumen de fluidos escaso en proteínas y electrólitos y limitado en el tiempo) o patológica (paso de plasma rico en proteínas en relación con la alteración morfológica de la barrera vascular).¹¹⁵ De manera que una de las complicaciones posoperatorias más frecuentes es la insuficiencia renal aguda (18 a 47% de todas las causas hospitalarias de insuficiencia renal aguda adquirida), si no se tiene cuidado en la administración de líquidos y en el procedimiento anestésico-quirúrgico, sobre todo en pacientes graves que fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico, como cirugía cardiovascular (56.4%), gastrointestinal (27.8%), trauma (5.5%), de las vías respiratorias (4.4%), renal (2.4%) cirugía ortopédica (1.5%), neurológica (1.3%) y ginecológica (0.8%). Los mecanismos fisiopatológicos que se han identificado son: alteraciones hemodinámicas por hipoperfusión e hipoxia celular, inflamación sistémica por activación de citocinas, daño por isquemia, producción de radicales libres de oxígeno, efectos nefrotóxicos directos e infiltración leucocitaria; sin embargo, se ha demostrado que la hidratación perioperatoria cuidadosa puede reducir la incidencia de esta complicación.¹¹⁹ Asimismo, la tendencia es revalorar adecuadamente a los pacientes y a prescribir inotrópicos con más frecuencia y no sólo volumen para el manejo de la hipotensión.



Recomendaciones

Los pacientes sin enfermedad digestiva que pudiera causar náusea o reflujo pueden tomar líquidos hasta dos horas antes de la cirugía electiva, por ejemplo, las bebidas azucaradas pueden disminuir la ansiedad, mantienen la hidratación y facilitan la recuperación de la cirugía, por lo que podrían considerarse rutina preoperatoria.¹²⁰ Para la reposición de líquidos deben tomarse en cuenta las pérdidas perioperatorias por: ayuno (80 mL/hora de ayuno), pérdidas insensibles (10 mL/kg/día), diuresis, exudación y evaporación desde la herida quirúrgica por exposición de los órganos, secuestro al tercer espacio y hemorragia quirúrgica.¹¹⁵ Por ejemplo, para evitar la pérdida de líquidos por la exposición de las vísceras, se recomienda cubrir la zona quirúrgica con compresas húmedas y mantener los signos vitales normales. La recomendación es racionalizar e individualizar cada caso de acuerdo con las condiciones y conocer las soluciones intravenosas disponibles.

CONCLUSIONES

El agua es esencial para la vida y una buena hidratación permite que las funciones del organismo se lleven a cabo de manera adecuada; no debe estigmatizarse a las bebidas no alcohólicas, porque cada una de ellas participa en la hidratación, no sólo en sujetos sanos, sino también en los pacientes con alguna enfermedad, como las descritas en esta revisión.

Declaración

El nivel de evidencia y las recomendaciones de *Hidratación en diferentes estados patológicos de la población adulta* fue desarrollado por los especialistas reunidos con tal fin a solicitud del Colegio de Medicina Interna de México, AC (CMIM) con apoyo irrestricto del Instituto de Bebidas para la Salud y Bienestar, AC, de Coca

Cola de México (IBSB). El CMIM mantuvo su autonomía e independencia para la revisión sistemática, la selección del panel de expertos para el análisis de la evidencia científica y la emisión del documento final.

REFERENCIAS

1. Pfeffer F, Torres A. Hidratación. Fundamentos en las diferentes etapas de la vida. En: Paiz Tejada J, Flores B, Paiz I, Aldrete Velasco J, editores. Hidratación. Fundamentos en las diferentes etapas de la vida. México: Editorial Alfil; 2015.
2. Benelam B, Wyness L. Hydration and health: a review. *Nutr Bull* 2010;35:3-25.
3. Kolasa K, Lackey C, Grandjean A. Hydration and health promotion. *Nutr Today* 2009 September-October;44(5):190-201.
4. Perales-García A, Estévez- Martínez I, Urrialde R. Hidratación: determinados aspectos básicos para el desarrollo científico-técnico en el campo de la nutrición. *Nutr Hosp* 2016;33(Supl 4):12-16.
5. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:115-123.
6. The National Academies Press Open Book. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. 2005 Disponible en: <https://www.nap.edu/read/10925/chapter/6>.
7. Rivera J, Muñoz-Hernández O, Rosas-Peralta M, Aguilar-Salinas C, Popkin B, Willett W. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. *Salud Pública Mex* 2008 Marzo-Abril;50(2):173-195.
8. NOM-218-SSA1-2011 NOM. Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Métodos de prueba.
9. Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios de la Secretaría de Salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html>.
10. Norma CODEX para las aguas minerales naturales.
11. NOM-201-SSA1-2015 NOM. Productos y servicios. Agua y hielo para consumo humano, envasados a granel. Especificaciones sanitarias.
12. NOM-086-SSA1-1994. NOM. Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales.
13. Chichero J. Thickening agents used for dysphagia management: effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety. *Nutrition J* 2013;12(54).

14. Rodríguez Palomo D, Alfaro Benavides A. Actualización de la fisiología gástrica. *Medicina Legal de Costa Rica* 2010 Septiembre;27(2).
15. Andrade A, Kresge D, Teixeira P, Baptista F, Melanson K. Does eating slowly influence appetite and energy intake when water intake is controlled? *Intern J Behavioral Nutr and Physical Activity* 2012; 9.
16. Popkin B, Barclay D, Nielsen S. Water and Food Consumption Patterns of U.S. Adults from 1999 to 2001. *Obesity Research* 2005 December;13(12):2146-2152.
17. Dennis EA, Dengo A, Comber D, Flack K, Savia J, Davy K, et al. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. *Obesity* 2010 February;18(2).
18. Davy B, Dennis E, Dengo A, Wilson K, Davy K. Water consumption reduces energy intake at a breakfast meal in obese older adults. *J Am Diet Assoc* 2008 July;108(7):1236-1239.
19. Stookey J, Constant F, Popkin B, Gardner C. Drinking water is associated with weight loss in overweight dieting women independent of diet and activity. *Obesity* 2008;16:2481-2488.
20. Moorhead S, Livingstone B, Dunne A, Welch R. The level of carbonation of a sugar-sweetened beverage preload affects satiety and short-term energy and food intake. *Br J Nutrition* 2008;99:1362-1369.
21. Wakisaka S, Nagai H, Mura E, Matsumoto T, Moritani T, Nagai N. The Effects of carbonated water upon gastric and cardiac activities and fullness in healthy young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012;58:333-338.
22. Boschmann M, Steiniger J, Hille U, et al. Water-induced thermogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 December;88(12):6015-6019.
23. Boschmann M, Steiniger J, Franke G, Birkenfeld A, Luft F, Jordan J. Water drinking induces thermogenesis through osmosensitive mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Aug; 92(8):3334-3337.
24. García-García E, Kaufer-Horowitz M, Pardío J, Arroyo P. La obesidad. Perspectivas para su comprensión y tratamiento. México: Editorial Panamericana; 2010.
25. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Obesidad y sobrepeso. 2016 [Consultado en enero 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
26. Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmisibles. Cifras de sobrepeso y obesidad en México - ENSANUT MC 2016. [Online].; 2016 [Consultado el 15 de marzo 2017] Disponible en: <http://oiment.uanl.mx/cifras-de-sobrepeso-y-obesidad-en-mexico-ensanut-mc-2016/>.
27. CDC Prevention. Overweight & Obesity. 2017 [Consultado el 17 de enero 2017] Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html>.
28. Qi Q, Chu A, Kang J, Jensen M, Curhan G, Pasquale L, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012 October 11;367(15):1387-1396.
29. Malik V, Pan A, Willett W, Hu F. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutrition* 2013;98:1084-1102.
30. LaComb R, Sebastian R, Wilkinson Enns C, Goldman J. Beverage Choices of U.S. Adults What We Eat in America, NHANES 2007-2008. Disponible en: https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/DBrief/6_beverage_choices_adults_0708.pdf.
31. Emite la Secretaría de Salud emergencia epidemiológica por diabetes mellitus y obesidad. [Consultado en enero 2017] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/emite-la-secretaria-de-salud-emergencia-epidemiologica-por-diabetes-mellitus-y-obesidad>.
32. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. 2015 7ª edición.
33. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005 January;28(Supl 1):S37-S42.
34. Presencia INSP. Diabetes, causa principal de muerte en México. Disponible en: <https://www.insp.mx/presencia-insp/3877-presencia-insp.html>.
35. Roth R. Nutrición y dietoterapia. 9ª ed. Editorial McGraw-Hill; 2009.
36. Ramírez-Barrera J. Cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar. *Medicina & Laboratorio* 2007;13(9-10):437-450.
37. Almaki M, Alshahrani F. Options for controlling type 2 diabetes during Ramadan. *Frontiers in Endocrinology* 2016 April;7(32).
38. Roussel R, Fezeu L, Bouby N, et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care* 2011 December;34:2551-2544.
39. American Diabetes Association. La elección de alimentos saludables. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/alimentos-y-actividad-fisica/alimentos/que-voy-a-comer/la-eleccion-de-alimentos-saludables/que-puedo-tomar.html?referrer=https://www.google.com.mx/>
40. Serra-Majem L, Riobó-Serván P, Belmonte-Cortés S, et al. Chinchón declaration; decalogue on low- and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp* 2014;29(4):719-734.
41. Brenner B, Lawler E, Mackenzie H. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774-1777.
42. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005 Aug;95:S11-7.
43. Valtin H. Drink at least eight glasses of water a day. Really? Is there scientific evidence for 8 x 8. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R993-R1004.
44. Bouby N, Fernandes S. Midl dehydration, vasopressin and the kidney: animal and human studies. *Eur J Clin Nutrition* 2003;57(Suppl 2):S39-S46.
45. Clark W, Sontrop J, Macnab J, et al. Urine volumen and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2634-2641.



46. García-Trabanino R, Jarquin E, Wesseling C, et al. Heat stress, dehydration and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador- A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res* 2015;142:746-755.
47. Hillard L, Mirabito-Colafelia K, Bulmer L, et al. Chronic recurrent dehydration associated with periodic water intake exacerbates hypertension and promotes renal damage in male spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep* 2016;6:33855.
48. Torres V, Chapman A, Devuyt O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2407-2418.
49. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2220-2227.
50. Poliquistosis renal autosómica dominante. Disponible en: <http://escolasaude.segase.es/Docs/EGSPC/pilula/Poliquistosis/recursos/doc02.pdf>
51. Pak CYC. Renal Stone Disease. Pathogenesis, Prevention and Treatment. Boston, Martinus Nijhoff Publishing; 1987.
52. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volumen, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155(3):839-843.
53. Kalyoncu Z, Pars H, Bora-Günes N, Karabulut E, Aslan D. A systematic review of nutrition-based practices in prevention of hypertension among healthy youth. *Turkish J Pediatrics* 2014;56:335-346.
54. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza A, Medina-García C, Barquera-Cervera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Mex* 2013;55(Supl 2):S144-S150.
55. Covic A, Voroneanu L, Goldsmith D. Routine Bioimpedance-Derived Volume Assessment for All Hypertensives: A new paradigm. *Am J Nephrol* 2014;40:4334-440.
56. Beevers G, Lip G, O'Brien E. ABC of Hypertension. The pathophysiology of hypertension. *Br Med J* 2001 April;322:912-916.
57. McGhee B, Bridges M. Monitoring arterial blood pressure: What you may not know. *Crit Care Nurse* 2002 April;22(2):60-79.
58. Ribeiro G, Rodrigues L, Moreira M, et al. Thermoregulation in hypertensive men exercising in the heat with water ingestion. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:409-417.
59. Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Ren Nutr* 2009 January;19(1).
60. Khan N, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2009 May;25(5):287-298.
61. World Health Organization. Guideline for Sodium intake for adults and children. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf.
62. Corti R, Binggeli C, Sudano I, et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content. Role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation* 2002;106:2935-2940.
63. Youngyo K, Youjin J. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovascular Dis* 2016 April;109(4):242-253.
64. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds P, et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens* 2015;37(7):587-593.
65. Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. *J Gen Intern Med* 2012;27(9):1127-1134.
66. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/mortalidad/PEEMortalidad_VE2011.pdf.
67. Hernández-Morales S. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(S4):219-224.
68. Chan J, Knutsen S, Blix G, Lee J, Fraser G. Water, other fluids, and fatal coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155(9):827-833.
69. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016 May:1-85.
70. Hunt S, Abraham W, Chin M, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.
71. Ulate-Montero G, Ulate-Campos A. Actualización de los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. *AMC* 2008 Enero-marzo;50(1):5-12.
72. Parrinello G, Greene S, Torres D, et al. Water and sodium in heart failure: A spotlight on congestion. *Heart Fail Rev* 2015 January;20(1):13-24.
73. Gupta D, Georgiopolou V, Kalogeropoulos A, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation* 2012 July;126:479-485.
74. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC Heart Fail* 2016 January; 4(1):24-35.
75. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope

- of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631-2671.
76. Martínez-Alvarez J, Villarino-Marín A, Polanco-Allúe J, et al. Recomendaciones de bebida e hidratación para la población española. *Nutr Clin Diet Hosp* 2008;28(2):3-19.
 77. O'Keefe J, Bhatti S, Patil H, et al. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1043-1051.
 78. Guyton, Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. [Online]. [cited 2017 Enero]. Disponible en: <http://booksmedicos.org>.
 79. Pérez BF, Méndez GA, Lagos RA, Vargas MS. Dinámica y patología del barrido mucociliar como mecanismo defensivo del pulmón y alternativas farmacológicas de tratamiento. *Rev Med Chile* 2014;142:606-615.
 80. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/037_GPC_EPOC/IMSS_037_08_EyR.pdf.
 81. Soriano J, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 2007;43(Supl 1):2-9.
 82. INER. Clínica de EPOC. Disponible en: <http://www.iner.salud.gob.mx/principales/investigaci%C3%B3n/por-laboratorio/laboratorio-de-inflamaci%C3%B3n-e-inmunoregulaci%C3%B3n-en-epoc/investigaci%C3%B3n-en-tabaquismo-y-epoc/cl%C3%ADnica-de-epoc/cl%C3%ADnica-de-epoc/cl%C3%ADnica-de-epoc.aspx>.
 83. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y manejo del Asma en menores de 18 años de edad en el Primer y Segundo Nivel de Atención. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/009_GPC_Asmamenor18a/SS_009_08_EyR.pdf.
 84. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico de fibrosis quística en la edad pediátrica. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_627_13_FIBROSISQUISTICAPEDIATRICA/627GER.pdf.
 85. Anderson W, Coakley R, Button B, et al. The relationship of mucus concentration (hydration) to mucus osmotic pressure and transport in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 July;192(2):182-190.
 86. Collawn J, Matalon S. CFTR and lung homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014 December;307(12):L917-L923.
 87. Astrand A, Hemmerling M, Root J, et al. Linking increased airway hydration, ciliary beating, and mucociliary clearance through ENaC inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015 January;308(1):L22-L32.
 88. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (Hipercolesterolemia) en el adulto. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GRR_Dislipidemia.pdf.
 89. Aguilar-Salinas C, Melgarejo-Hernández M, Gómez-Velasco D, et al. Genética de las dislipidemias en México. Mensaje bioquímico. Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. 2016; XL:125-142.
 90. Fernández-Travieso J. Consideraciones genéticas sobre las dislipidemias y la aterosclerosis. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2008;39(3):161-171.
 91. Escobedo-De la Peña J, de Jesús- Pérez R, Schargrotsky H, Champagne B. Prevalencia de las dislipidemias en la Ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gac Med Mex* 2014;150:128-136.
 92. Hofmann S, Tschöp M. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Investigation* 2009 May;119(5):1089-1092.
 93. Stanhope K, Griffen S, Bremer A, et al. Metabolic responses to prolonged consumption of glucose and fructose-sweetened beverages are not associated with postprandial or 24-h glucose and insulin excursions. *Am J Clin Nutr* 2011;94:112-119.
 94. Nagai Y, Yonemitsu S, Erion D, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metabolism* 2009 March;9:252-264.
 95. Elliot S, Keim N, Stern J, Teff K, Havel P. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76:911-922.
 96. Hudgins L, Parker T, Levine D, Hellerstein M. A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;96(3):861-868.
 97. Welsh J, Lundeen E, Stein A. The sugar-sweetened beverage wars: public health and the role of the beverage industry. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013 October;20(5):401-406.
 98. Martín-Aragón S. El paciente hiperuricémico. *Nutrifarmacia* 2006;20(11):48-53.
 99. Lavalle C. La gota, enfermedad prevalente en México. Disponible en: http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2010_417.html
 100. Wiederkehr M, Moe O. Uric Acid nephrolithiasis: A systemic metabolic disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011 December;9(3-4):207-217.
 101. Rock K, Kataoka H, Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013 January;9(1):13-23.
 102. Tappy L, Le K. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90:23-46.
 103. Rol de la nutrición en la litogénesis. Disponible en: HTTPS://EDUARDOLOBATONRD.WORDPRESS.COM/2015/02/10/LITIASIS_RENAL/.
 104. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Hidratación y Salud. Disponible en: <https://www.segg.es/download.asp>.
 105. El-Sharkawy A, Watson P, Neal K, et al. Hydration and outcome in older patients admitted to hospital (The HOOP prospective cohort study). *Age and Ageing* 2015;44:943-947.



106. Bunn D, Jimoh F, Howard Wilsher S, Hooper L. Increasing fluid intake and reducing dehydration risk in older people living in long-term care: A systematic review. *JAMDA* 2015; 16:101-113.
107. Stookey J. High prevalence of plasma hypertonicity among community-dwelling older adults: Results from NHANES III. Disponible en: [http://www.andjrnl.org/article/S0002-8223\(05\)00636-X/pdf](http://www.andjrnl.org/article/S0002-8223(05)00636-X/pdf).
108. Hidratación en la tercera edad: Riesgos. Disponible en: <http://www.h4hinitiative.com/es/academia-h4h/laboratorio-de-hidratacion/hidratacion-en-la-tercera-edad/riesgos>.
109. Aparicio-Ugarriza R, Luzardo-Socorro R, Palacios G, et al. Impact of physical activity and sedentarism on hydration status and liquid intake in Spanish older adults. The PHYS-MED study. *Nutr Hosp* 2016;33(Suppl 3):4-8.
110. Menten J. Oral hydration in older adults. *AJN* 2006;106(6).
111. Hidratación en las personas mayores. Disponible en: <http://www.hidratacionysalud.es/> Observatorio de hidratación y salud.
112. Ferry M. Strategies for ensuring good hydration in the elderly. *Nutr Rev* 2005 June;63(6):S22-S29.
113. Basora M, Colomina M, Moral V, et al. Guía de práctica clínica para la elección del fluido de restauración volémica perioperatoria en los pacientes adultos intervenidos de cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2016;63(1):29-47.
114. Camacho-Navarro L, Bloomstone J, Costa-Auler J, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med* 2015;4(3).
115. Rodrigo Casanova M, García Peña J, Lomillos Rafols V, et al. Fluidoterapia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010;57:575-585.
116. Villalba-González J. El manejo de los líquidos durante el periodo perioperatorio: racionalizar, individualizar y evaluar. *Rev Col Anest* 2010 Agosto-octubre;38(3):309-312.
117. Carrillo-Esper R, Zepeda-Mendoza A, Flores-Rivera O, et al. Glicocálix. Una estructura a considerar en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2016;30(2):130-136.
118. Sánchez Zuñiga M, Carrillo Esper R. Microcirculación y endotelio. *Rev Mex Anestesiol* 2012 Abril-Junio;35(Supl 1):S212-S214.
119. Romagnoli S, Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anestesiologica* 2015 June;81:684-96.
120. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo D, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. Disponible en: http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de

Stadium

Vs. KETOROLACO

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



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



Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

Solución Inyectable: Reg. No.: S11M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: S08M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO





Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica

Brenda Gómez-Gómez,¹ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,² Enrique Juan Díaz-Greene³

Resumen

Conocer la función plaquetaria y su repercusión en la fisiología y en la generación de enfermedad es importante, así como saber interpretar el estudio de agregometría que hoy es necesario para poder establecer diagnósticos y manejos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Función plaquetaria.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):244-263.

Platelet physiology, platelet aggregometry and their clinical usefulness.

Brenda Gómez-Gómez,¹ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,² Enrique Juan Díaz-Greene³

Abstract

Learning about platelet function and its impact on physiology and the generation of disease is important, as well as knowing how to interpret the study of aggregometry that is now necessary to integrate diagnoses and therapeutic management.

KEYWORDS: Platelet function.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor titular de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 8 de noviembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dr. Federico Leopoldo Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):244-263.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>



ANTECEDENTES

El escrito en cuestión se centra en el estudio de la agregometría plaquetaria, que sería imposible entender por el clínico si no se tiene el adecuado conocimiento de la fisiología plaquetaria, de igual manera, este artículo revisa los trastornos identificables con esta prueba diagnóstica.

La función de las plaquetas y su disfunción secundaria a trastornos hereditarios y adquiridos son conceptos importantes que deben conocerse para poder resolverlos en situaciones de urgencia y en el actuar diario del médico. Al paso de los años se han diseñado diversos métodos para evaluar la función plaquetaria, que no son bien entendidos y en el peor de los casos conocidos por la comunidad médica.

Fisiología y morfología plaquetaria

Las plaquetas son células sanguíneas fundamentales para la hemostasia y son las principales implicadas en alteraciones como la trombosis, trastornos hemorrágicos y en eventos trombóticos hereditarios o adquiridos.

El estudio de la función plaquetaria inició hace más de 100 años, cuando al estudiarlas se identificaron características únicas que eran decisivas para la hemostasia y la trombosis;¹ a pesar de todos los avances en el conocimiento de la fisiología y la morfología plaquetaria no se ha podido resolver de forma adecuada una cuestión fundamental, y esa cuestión es la capacidad de simular y estudiar la función plaquetaria de cada uno de nuestros pacientes, esto debido a que las plaquetas son sensibles a la manipulación y se activan en los tubos de vidrio. Debido a este problema en 1960 se desarrolló una técnica que resolvería parcialmente este problema: la agregometría plaquetaria. A través de ésta se ha logrado entender a fondo la fisiología de la hemostasia y su interpretación en las alteraciones de la misma.²

Origen y estructura plaquetaria

Las plaquetas son células anucleadas con forma discoide de aproximadamente $0.5 \times 3.0 \mu\text{m}$, tienen su origen de los megacariocitos a través de un proceso endomitótico.³ La tromboxina es la hormona que permite el adecuado desarrollo de las plaquetas que, a diferencia de la eritropoyetina, se sintetiza en el músculo liso y la médula ósea y no exclusivamente en el riñón o en el hígado, y se elimina a través de las mismas plaquetas que forma, por tanto, a mayor destrucción plaquetaria, mayor concentración de tromboxina circulante.⁴

Al tener en mente que las plaquetas son células, debemos tener en consideración que los principales organelos contenidos en ella son mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, gránulos (cuerpos) alfa y gránulos densos. Estos dos últimos son especialmente importantes porque tienen una gran cantidad de factores que influyen en la coagulación. Los gránulos alfa contienen selectina P, factor V, factor VIII, factor de von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β -tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés). Los gránulos densos almacenan adenosín difosfato (ADP), calcio y serotonina, a su vez, el citoplasma puede contener otras sustancias, como: serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas.⁵

Las plaquetas participan en la hemostasia y la trombosis, esto lo consiguen adhiriéndose al endotelio vascular dañado. Las plaquetas interactúan con factores ambientales y con otras plaquetas, creando procesos complejos que se originan en la superficie de la membrana plaquetaria, esta membrana, a su vez, proporciona una interfase reactiva entre las plaquetas y el exterior utilizando los receptores localizados en la superficie. Estos receptores son primordiales para la transducción de señales y estímulos externos

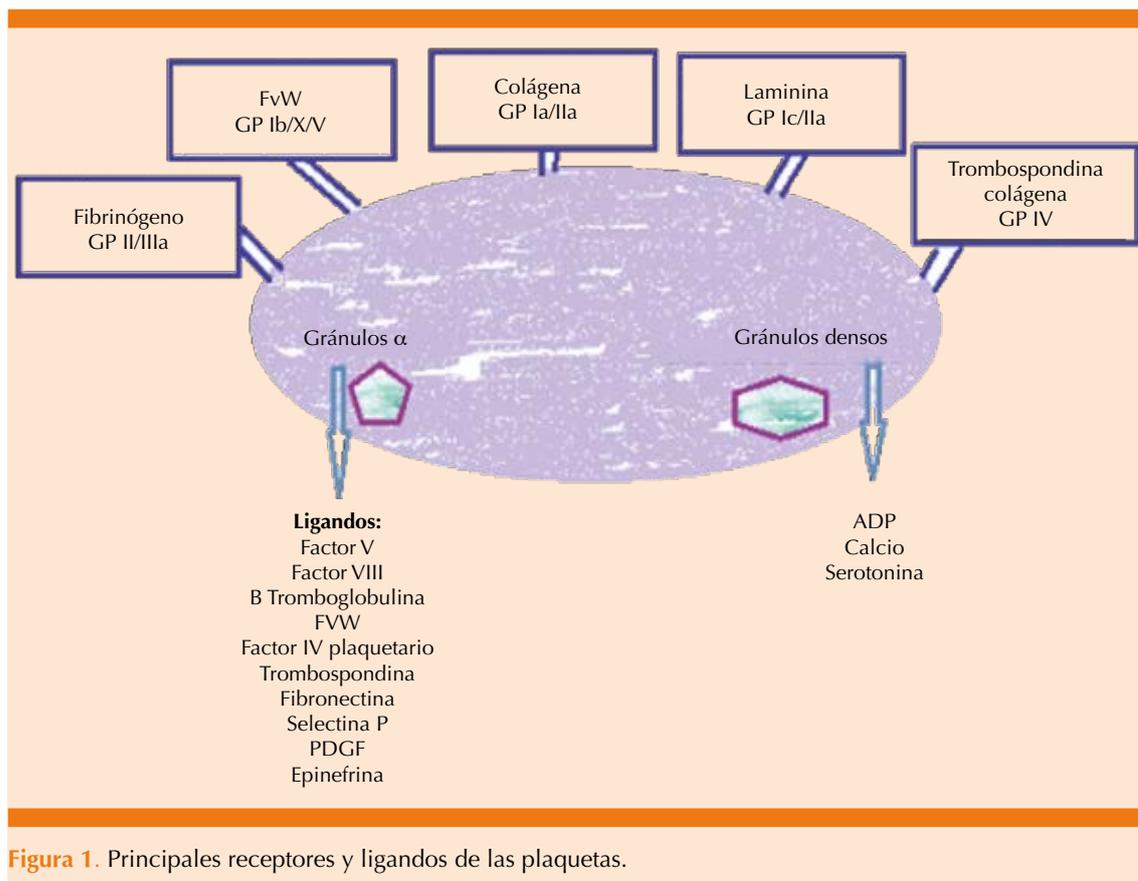
hacia el interior de la misma.⁶ La plaquetas se activan con la interacción que se origina entre los diferentes receptores de membrana y un gran número de moléculas pequeñas, enzimas y complejos proteicos macromoleculares que tienen la finalidad de contraer el citoesqueleto de la misma.

Otra característica impresionante de estas células es que pueden cambiar de forma, transformándose de una célula discoide a una esférica, con la finalidad de tener extensiones (pseudópodos) que faciliten la adhesión al endotelio y otras células, así como la interacción con otras plaquetas y liberación del contenido de los gránulos en su interior.⁶ La activación plaquetaria depende de múltiples estímulos que tienen como finalidad generar una secuencia de eventos. Estos estímulos son: trombina, tripsina, colágena, ADP, epinefrina, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y epinefrina (**Figura 1**).

La activación depende de la interacción entre el medio externo e interno, se consigue a través de receptores de membrana, a continuación se enumeran los principales receptores de la membrana plaquetaria:

Receptores de ADP. El adenosín difosfato (ADP) juega un papel central en la hemostasia al actuar como cofactor esencial en la activación plaquetaria. El ADP está presente en altas concentraciones en los gránulos densos y se libera a través de la activación plaquetaria ejerciendo un reforzamiento para la agregación de la misma.⁷

Receptores de epinefrina. La estimulación con epinefrina se da a través de la estimulación de los receptores α 2-adrenérgicos, de éstos se expresan aproximadamente 300 receptores en cada plaqueta. Una cualidad peculiar de la epinefrina





es que activa la agregación plaquetaria sin alterar la morfología de la misma.⁶

Receptores de serotonina. La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) estimula y activa las plaquetas, mismas que, una vez activadas, aumentan la liberación de serotonina mediante los gránulos densos, lo que aumenta la respuesta plaquetaria a través de receptores específicos 5-HT_{2A}.⁸

Receptores de tromboxano A₂. La fosfolipasa A₂ se activa a través de agonistas de la activación plaquetaria, ocasionando que el ácido araquidónico se separe de los fosfolípidos (localizados en la membrana), el mismo, a su vez se metaboliza a sustancias plaquetarias activas, como los tromboxanos (TX) y su precursor PGH₂. Es importante conocer toda esta vía metabólica porque los tromboxanos estimulan el cambio de forma, la secreción y la agregación plaquetaria. El tromboxano A₂ es el más específico y potente.⁹

Receptores de vasopresina. La vasopresina interactúa con las plaquetas para inducir cambios de forma, secreción de los gránulos y agregación.

Receptor del factor activador de plaquetas. Es un agonista único porque es un fosfolípido que estimula las plaquetas en concentraciones nanomolares. Este agonista es sintetizado por varias células inflamatorias y las mismas plaquetas causan inducción de cambios de forma, secreción y agregación.¹⁰

Receptores de trombina. La trombina es un potente activador plaquetario.

Receptores de colágena. La colágena induce adhesión y activación plaquetaria a través de varias proteínas de membrana, como GP Ia-IIa, GP IV, GP VI y GP V.¹¹

Receptores para la adhesión plaquetaria. Las glucoproteínas (GP) de la superficie de la membrana participan de forma crítica en la adhesión de las plaquetas al subendotelio expuesto (colágena, fibronectina y factor de von Willebrand) e interactuando con otras plaquetas y componentes de la sangre (fibrinógeno y factor de von Willebrand). Se enumeran de mayor a menor tamaño de la I a la IX.¹²

Estas glucoproteínas pertenecen a la familia de las integrinas, son complejos proteicos heterodiméricos α/β .¹³ La glucoproteína más abundante es la IIb/IIIa (α IIb/ β 3), esta glucoproteína es responsable de la unión plaquetaria al fibrinógeno, colágena, protrombina, factor de von Willebrand, trombospondina y vitronectina, gracias a estos procesos de unión es el principal promotor de la agregación plaquetaria.¹⁴

El complejo GP Ib-IX-V es el segundo receptor plaquetario más abundante y participa principalmente en la adhesión plaquetaria al subendotelio mediante la unión al factor de von Willebrand (FvW).¹⁵ También promueve la unión a la trombina y facilita la activación de otras plaquetas.

Función plaquetaria

La hemostasia primaria es el proceso inicial de la coagulación y tiene el objeto de crear un tapón plaquetario en respuesta a daño al endotelio vascular. La hemostasia primaria consiste de tres fases: adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. En condiciones normales, las plaquetas no tienen contacto con la matriz de tejido conectivo del subendotelio vascular. Cuando se rompe la integridad endotelial, se exponen fibras de colágena, factor de von Willebrand y otras proteínas de la matriz subendotelial,¹⁶ y es la interacción de las plaquetas con estas sustancias lo que proporciona la superficie para la adhesión plaquetaria y sirve

como un fuerte estímulo para la activación de las plaquetas. En condiciones de gran fricción por flujo sanguíneo (arterias y capilares), esta interacción consiste de manera primordial en la unión de la GP Ib al factor de von Willebrand, que se adhiere a la colágena subendotelial.^{17,18} En condiciones de baja fricción, la GP Ia/IIa puede unirse de manera directa a la colágena.

La unión de los receptores de superficie de las plaquetas con sus ligandos activa varias reacciones bioquímicas de señalización intracelular a través de segundos mensajeros, como las tirosinacinasas, el calcio, la fosfolipasa C, el fosfoinositol 3 cinasa y el AMP cíclico, entre otros.¹⁹

Esta señalización produce cuatro cambios mayores en las plaquetas:

1. Se produce un rearrreglo del citoesqueleto de actina que causa aplanamiento de las plaquetas y extensión de pseudópodos (filópodos y lamelópodos) para sellar el defecto endotelial.²⁰
2. La activación de la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana y se convierte en prostaglandinas y tromboxano A2 (TXA),⁹ aumentando la vasoconstricción e induciendo taponamiento local.
3. Los gránulos intracelulares se unen con el sistema canalicular abierto de la membrana y liberan su contenido en el plasma circundante. Los gránulos densos liberan ADP y serotonina, entre otras sustancias, que interactúan con los receptores celulares de superficie de otras plaquetas, amplificando la activación y estimulando la agregación.^{16,21}
4. La activación plaquetaria incrementa la concentración de GP IIb/IIIa en la membrana e induce cambios en su con-

formación, lo que permite su unión a fibrinógeno soluble y agregación de las plaquetas.¹⁴

La trombina y la epinefrina son de igual forma fundamentales para la activación y agregación plaquetaria, actuando a través de los receptores mencionados.

La agregación plaquetaria se regula de manera primaria por la unión de GP IIb/IIIa a fibrinógeno y en menor medida a factor de von Willebrand y fibronectina.²² Estas moléculas, al ser polivalentes, fungen como un puente de unión entre varias plaquetas a la vez. Esta unión plaqueta-fibrinógeno-plaqueta activa el proceso de agregación del coágulo de plaquetas. Una vez formado el coágulo plaquetario, debe estabilizarse mediante el desarrollo de una red circundante de fibrina, que es formada por los factores de coagulación, que se activan simultáneamente con las plaquetas.

Las plaquetas y los factores de coagulación no sólo se activan de manera simultánea y paralela, sino que se ha observado que las plaquetas son decisivas para activar y regular la cascada de coagulación, porque la membrana activada de las plaquetas contiene fosfatidilserina, éste es un fosfolípido que se encuentra en concentraciones altas y funciona como un cofactor para la unión y activación de los factores de coagulación. Asimismo, las plaquetas contienen en sus gránulos alfa factores de coagulación y calcio en los gránulos densos. Por último, el factor Va unido a plaquetas se mantiene en relativa "protección" para no ser desactivado por el complejo proteína C/S.^{16,23}

Agregometría plaquetaria

La historia de la agregometría plaquetaria inicia en 1962, cuando fue descrita por Born como una técnica que estimaba la cinética de la agregación de las plaquetas a través de la turbidometría (mi-

diendo la turbidez o densidad óptica del plasma). Posterior a su descubrimiento inmediatamente se volvió el patrón de referencia para evaluar la función plaquetaria.²⁴

A continuación se describe la metodología para desarrollar una agregometría convencional y los diferentes métodos que se han desarrollado para evaluar la agregación plaquetaria desde 1960.

En la agregometría convencional inicialmente se centrifuga la sangre a baja velocidad (1000 rpm) durante 15 minutos para obtener un plasma rico en plaquetas, este plasma se coloca en un recipiente a temperatura de 37°C entre una fuente de luz y una celda solar que va a sensar la luminiscencia del plasma. También se requiere la preparación de una muestra de plasma pobre en plaquetas (PPP), que se obtiene por centrifugación rápida (3000 rpm). La calibración de la transmisión de la luz a través del PPP (plasma claro) se ajusta al 100%; la transmisión de luz a través del PRP (plasma rico en plaquetas, plasma turbio u opaco) entonces se ajusta a 0% (**Figura 2**).²⁵

Una vez que se tiene el plasma colocado de la forma mencionada debe agregarse un agonista plaquetario, como epinefrina, ADP, colágena, ácido araquidónico, trombina y ristocetina (un

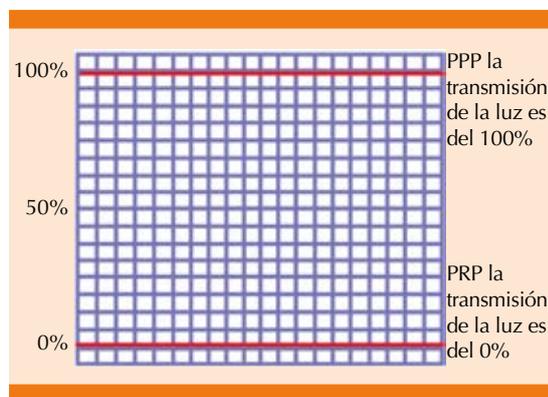


Figura 2. Calibración y gráfica de la transmisión de la luz con plasma rico en plaquetas (PRP) y pobre en plaquetas (PPP).

antibiótico que estimula la agregación por aumento de la unión del factor de von Willebrand a la GP Ib), con el que se agregarán las plaquetas, lo que resulta en el aumento de la transmisión de la luz (disminución de la turbidez del plasma) que se detecta y registra como una función de tiempo posterior a la adición del agonista. A mayor agregación plaquetaria, mayor transmisión de la luz y viceversa (**Figura 3**).²⁵ Estos cambios de luminiscencia o turbidez son el reflejo de la formación de agregados plaquetarios relativamente grandes, derivados de microagregados.

El uso de agonistas (ADP, colágeno, epinefrina, ristocetina) en un rango de concentraciones diferentes resulta en respuesta plaquetaria clásica, incluido el cambio en la forma de los agregados, así como la agregación primaria y secundaria.

La existencia de inhibidores de función plaquetaria, así como la concentración del agonista facilita la detección de trastornos plaquetarios clásicos, basados en el patrón de agregación (**Cuadro 1**).¹⁰⁴

Su graficación genera una curva de la agregación plaquetaria en porcentaje y tiempo. La curva típica de la agregación plaquetaria tiene cinco fases distintas con dos curvas (**Figura 4**).^{25,26}

1. Incremento inicial de la transmisión de la luz atribuible a dilución del PRP por el agonista que añade.
2. Leve disminución de la transmisión a medida que las plaquetas cambian de forma.
3. Incremento agudo inicial de la transmisión a medida que las plaquetas se agregan (agregación primaria).
4. Meseta breve o disminución de la agregación.
5. Agregación secundaria que se estimula por la secreción de los gránulos plaquetarios.

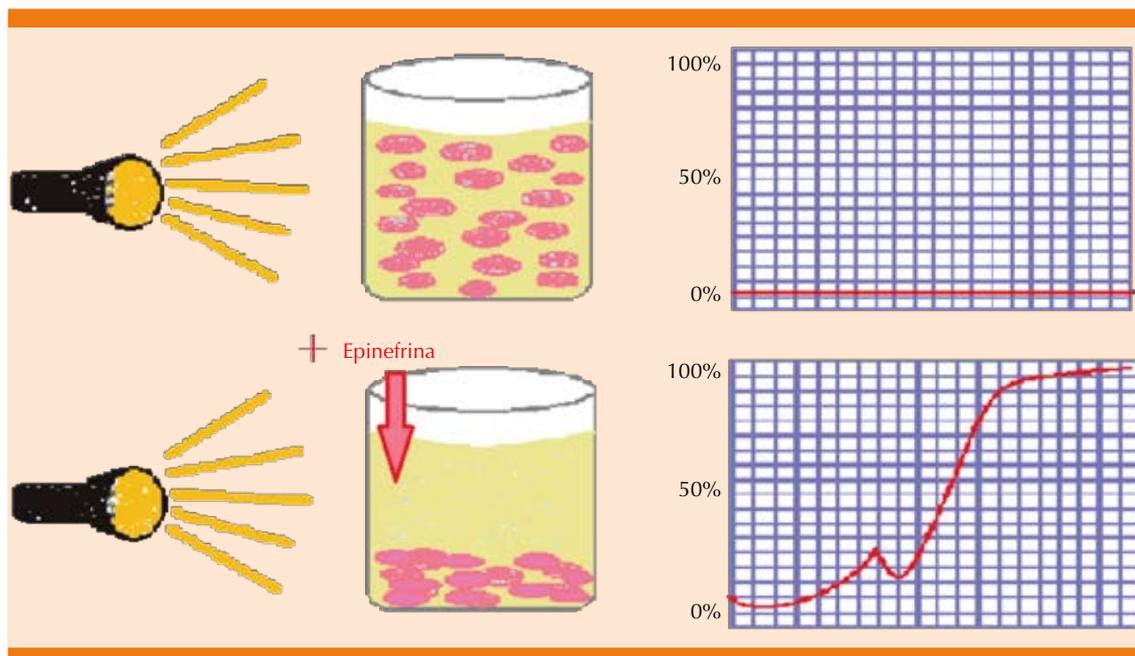


Figura 3. Esquema de la agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas. En la figura superior se ejemplifica la falta de transmisión de la luz a través del plasma turbio. En la figura inferior se induce agregación plaquetaria con la adición de un agonista (epinefrina); por eso se agregan las plaquetas y permiten el paso de la luz y se grafica en porcentaje.

Cuadro 1. Patrones de agregación plaquetaria en alteraciones específicas de la función plaquetaria

Enfermedad	ADP primaria	ADP secundaria	Colágena	Ristocetina	Otras consideraciones
Enfermedad de von Willebrand	++++	++++	++++	Muy variable	Morfología normal de las plaquetas, el panel de enfermedad de von Willebrand es usualmente anormal
Síndrome de Bernard-Soulier	++++	++++	++++	0	Plaquetas gigantes. Panel de trombocitopenia- enfermedad de von Willebrand normal
Trombastenia de Glanzmann	0	0	0	+++	Morfología plaquetaria normal
Enfermedad de la poza de almacenamiento	++++	0 a ++	++++	++++	Morfología plaquetaria normal (excepto en el grupo de plaqueta gris), microscopía electrónica anormal
Defecto de secreción	++++	0 a ++	++++	++++	Morfología normal con microscopía electrónica y óptica

++++: respuesta normal; +++: respuesta ligeramente disminuida; ++: respuesta disminuida; +: respuesta muy disminuida; 0: sin respuesta; ADP: adenosín difosfato.

6. En la mayoría de los individuos esta respuesta bifásica se observa con concentraciones bajas de ADP y epinefrina.

Las curvas que se generan con otros agonistas (colágena, ristocetina) son típicamente unimodales con una sola curva (**Figura 5**). Este método

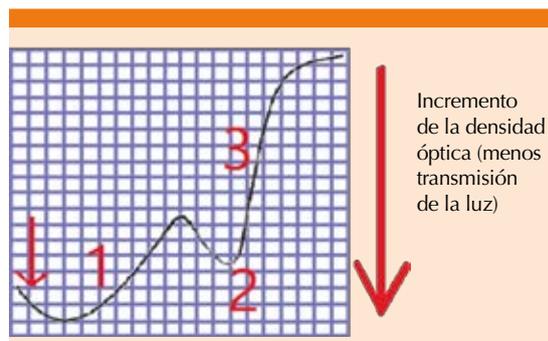


Figura 4. Curva típica de la agregación plaquetaria en PRP con epinefrina o ADP. La flecha indica la dilución del PRP al agregar el agobiata. 1: agregación primaria; 2: meseta; 3: agregación secundaria.

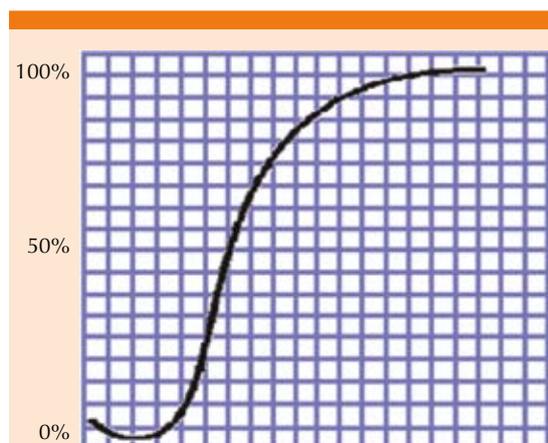


Figura 5. Curva monofásica en agregometría con colágena o ristocetina.

tiene varias limitaciones inherentes; consume tiempo, es laborioso y complejo, por lo que se requiere un equipo humano bien adiestrado y con experiencia en la realización de la técnica.

La muestra debe obtenerse por punción venosa directa y se colecta en tubos con anticoagulante a base de citrato (tubos para tiempos de coagulación con tapón de color lila). La prueba debe

realizarse en las tres horas después de obtener la muestra. La centrifugación puede dañar o activar las plaquetas y no debe realizarse en muestras hemolizadas, lipémicas o con contaminación por eritrocitos.²⁷⁻²⁹ Al igual que en otros estudios de funcionalidad plaquetaria, la agregometría puede verse alterada por las concentraciones de plaquetas en cada paciente, la trombocitopenia menor de $100 \times 10^9/L$ o la trombocitosis mayor de $400 \times 10^9/L$ pueden alterar los resultados y debe tenerse en cuenta para su interpretación.

Las dosis de los agentes agregantes pueden variar en los diferentes centros. Las dosis estandarizadas son las siguientes: la epinefrina, por lo regular, se utiliza en dos dosis, la dosis alta en concentración de 2.5×10^{-5} y la dosis baja en concentración de 2.5×10^{-6} . De manera similar, el ADP también se utiliza en dos concentraciones, la dosis alta en concentración de 2.0×10^{-5} y la dosis baja de 2.5×10^{-6} ; la colágena se utiliza en concentración final de 0.19 mg/mL; ristocetina en concentración de 1.25 mg/mL y ácido araquidónico en concentración de 0.5 mg/mL.³⁰ Los valores normales de la agregación plaquetaria con los diferentes agonistas se describen en el **Cuadro 2** y los patrones normales de las curvas con cada agonista de manera individual se muestran en la **Figura 6**.

En la actualidad hay agregómetros computados modernos con capacidad multicanal, que tienen la capacidad de medir de manera más

Cuadro 2. Valores normales de agregación plaquetaria según cada agonista

Agonista	Concentración	Agregación (%)
Adenosín difosfato	5 μm	68-88
	10 μm	71-88
Ácido araquidónico	0.5 mm	74-99
Colágena	2 $\mu\text{g/mL}$	70-94
Epinefrina	5 μm	78-88
Ristocetina	1.25 mg/mL	87-102

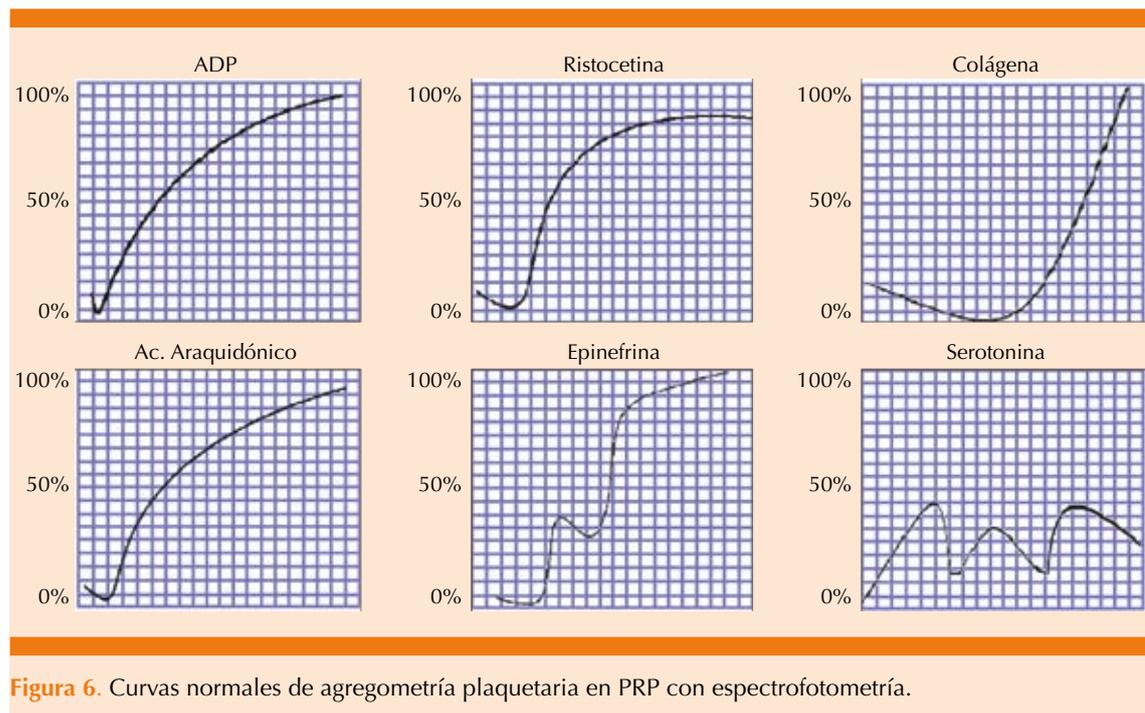


Figura 6. Curvas normales de agregometría plaquetaria en PRP con espectrofotometría.

precisa la luminiscencia de los agregados al ADP u otros agonistas. A pesar de los avances descritos, existe una gran limitación, la técnica no se ha estandarizado adecuadamente.¹¹²⁻¹¹⁴ Por esta razón la principal deficiencia de la agregometría es que no es lo suficientemente sensible para evaluar la formación de microagregados plaquetarios.^{115,116}

La agregometría es incapaz de detectar agregados menores a 100 plaquetas.¹¹⁷ De igual forma subestima el grado y la duración de inhibición plaquetaria de fármacos, como los anti Gp IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab).³⁵

En la actualidad existen otros métodos agregométricos más complejos, como la agregometría de sangre total, los métodos de dispersión de luz y la prueba Verify Now.

La agregometría de sangre total se desarrolló en 1980, por Cardinal y Flower³¹ en respuesta a las

limitaciones de la agregometría estándar.³¹ El método consiste en mezclar sangre total a 37°C entre dos electrodos de platino dispuestos a una distancia fija.³² Posteriormente los electrodos se cubren de plaquetas, después se utiliza un agonista que aumenta la adhesión plaquetaria, causando un cambio en el tiempo en la masa plaquetaria adherida a los electrodos, alterando la resistencia al flujo de electricidad entre los electrodos, este cambio se registra con impedancia y se monitorea con una grabadora. El aumento en la resistencia al flujo de electricidad es proporcional a la agregación de las plaquetas en torno a los electrodos y se genera una curva de agregación.³³

A pesar de lo que se esperaba, este método da resultados similares a la agregometría convencional, es insensible para detectar agregados pequeños, pero es superior cuando se utiliza para vigilar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios.^{34,35}



Se ha observado que este método es especialmente útil para diagnosticar y dar seguimiento de defectos plaquetarios, estados de hiperactividad plaquetaria (por ejemplo, síndrome de la plaqueta pegajosa) y vigilar el efecto farmacológico de aspirina y clopidogrel.^{34-37,105}

Los métodos de dispersión de luz se basaron inicialmente en la citometría de flujo. Ésta es muy efectiva para contar plaquetas y monitorear la formación de agregados, sin importar el tamaño de los mismos, durante la fase de agregación temprana,¹⁰⁶ pero era imposible evaluar los mismos en fases tardías. Por esta razón en los últimos años se desarrolló un agregómetro (PA-200, Kowa Ltd.) que combina el uso de dispersión de luz con láser y la agregometría convencional, monitoreando la formación de microagregados de hasta dos o tres plaquetas.^{107,108}

La metodología de este agregómetro se basa en la observación de que la intensidad de la dispersión lumínica es proporcional al tamaño de los agregados, sensando no sólo el tamaño, sino también el número de agregados. Otra gran ventaja es que usa concentraciones de agonista más fisiológicas, concentraciones hasta tres veces menores que el método convencional.

Esta tecnología puede ser útil para detectar hiperreactividad plaquetaria en varias enfermedades (síndromes coronarios, enfermedad vascular cerebral, púrpura trombótica trombocitopénica) en respuesta a concentraciones bajas de agonista. Por ejemplo, en síndrome de insuficiencia coronaria aguda se ha observado la formación de microagregados plaquetarios (< 100 plaquetas).¹⁰⁹

La prueba Verify Now consiste en un agregómetro que monitorea de forma rápida y simple la función de los anti Gp IIb/IIIa y de otros antiagregantes plaquetarios.¹¹⁰ Es de vital importancia censar la función de estos fármacos porque en estudios recientes (EPIC, EPILOG) se

sugiere que se necesita un bloqueo de receptores plaquetarios mayor a 80% para obtener eficiencia clínica con el uso de antiagregantes plaquetarios.⁸⁹

La metodología consiste en sets ricos en fibrinógeno, que se utilizarán para aglutinar en sangre total, en relación con la cantidad de receptores plaquetarios ocupados por el antiagregante a estudiar. Para esta prueba se utilizan cartuchos con fibrinógeno y activadores plaquetarios (péptido activador del receptor de trombina para abciximab, ácido araquidónico para ácido acetilsalicílico y ADP para P2Y12).¹¹¹

Se coloca sangre total en el cartucho, lo que ocasionará que el agonista active las plaquetas, que se expondrán al antiagregante a estudiar y el fibrinógeno se unirá a las plaquetas no ocupadas por el antiagregante, de esta forma se obtiene como resultado el porcentaje de inhibición plaquetaria en pocos minutos.

Agregometría plaquetaria en la práctica clínica

La utilidad de estos estudios es muy amplia; sin embargo, los resultados no son específicos de algún trastorno en particular y, por el contrario, puede haber sobreposición de entidades con un mismo patrón de agregación plaquetaria.

Por lo anterior, se requiere el conocimiento amplio de todas las variables que intervienen en el desarrollo de la prueba y los resultados posibles. La agregometría plaquetaria no debe utilizarse como estudio general sin una indicación o sospecha específica.

Ante una trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$, la agregometría plaquetaria no dará resultados válidos o confiables y deberá esperarse hasta tener una cifra de plaquetas mayor para realizar la prueba.³⁸ El estudio de los trastornos funcionales de las plaquetas puede dividirse de manera

general en trastornos hereditarios o primarios y adquiridos o secundarios.

Los defectos primarios de la función plaquetaria son poco frecuentes; por el contrario, los trastornos adquiridos son muy comunes y se asocian con enfermedades cotidianas.³⁸

A continuación se describen los padecimientos más frecuentes y las gráficas de la agregometría plaquetaria correspondientes.

Disfunción plaquetaria primaria (hereditaria)

Síndrome de Bernard-Soulier. Trastorno autosómico dominante, en el que las plaquetas carecen de las glicoproteínas de membrana GP Ib, V y IX. Al haber carencia de glicoproteínas, las plaquetas son incapaces de unirse con el factor de von Willebrand volviéndose incapaces de llevar a cabo la adhesión plaquetaria. Las manifestaciones clínicas principales son sangrado fácil (al mínimo traumatismo), epistaxis, petequias, púrpura e hiperpolimenorrea.³⁹⁻⁴¹

Los hallazgos de laboratorio muestran un patrón de adhesión alterado y agregación anormal con ristocetina (**Figura 7**); el frotis de sangre periférica contiene plaquetas gigantes y trombocitopenia leve en la gran mayoría de los pacientes.^{41,42} El diagnóstico diferencial es con enfermedad de von Willebrand. La diferencia entre estas dos enfermedades se evidencia al estudiar la actividad de coagulación del factor VIII (VIII:c), el factor VIII antigénico y la actividad del cofactor VIII: factor de von Willebrand.⁴³

Enfermedad de von Willebrand (EvW). La enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía hereditaria más común en todo el mundo, con incidencia de 1 a 4%, sin aparente predominio étnico o racial.^{45,46} Se trata de un trastorno variable del factor de von Willebrand, ya sea cuantitativo o cualitativo descrito en 1926 en

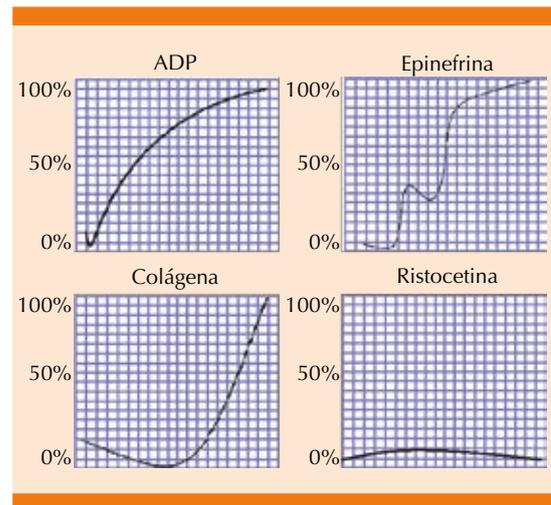


Figura 7. Agregometría de un paciente con síndrome de Bernard-Soulier. La curva de la agregación con ristocetina también es característica de la enfermedad de von Willebrand.

Suecia por Erik von Willebrand.⁴⁴ Esta enfermedad es el trastorno hemorrágico primario de mayor frecuencia e importancia clínica. Su diagnóstico no siempre es sencillo y requiere tres criterios: antecedentes de hemorragia, disminución en la cantidad o alteración funcional del factor de von Willebrand y demostrar su patrón hereditario.⁴⁷

El factor de von Willebrand se produce en las células endoteliales y en los megacariocitos; actúa mediante la unión a la colágena subendotelial a través de la adhesión con la GP Ib y GP IIb/IIIa de las plaquetas. También participa de manera decisiva en la coagulación, al proteger al factor VIII:c de la degradación proteolítica de la proteína C, por lo que aumenta la vida media del factor VIII circulante.⁴⁸

La manifestación clínica es muy variable y es consistente entre familias. El dato clínico característico es la hemorragia "plaquetaria" (sangrado al mínimo traumatismo, hemorragia mucocutánea, menorragia). El espectro de la enfermedad va de leve a severo. Los pacientes con enferme-

dad leve usualmente son asintomáticos, excepto en situaciones de reto hemostático (traumatismo o cirugía, incluso con procedimientos menores). Los casos severos pueden parecer clínicamente idénticos a la hemofilia.

La enfermedad de von Willebrand puede dividirse en tres tipos principales. El tipo 1 es una deficiencia cuantitativa de los multímeros de todos los tamaños del factor de von Willebrand; el tipo 2 consiste en déficit cualitativo y cuantitativo de los multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand (en la mayor parte de los subtipos) y el tipo 3 se caracteriza por la ausencia casi completa del factor de von Willebrand.⁴⁹

El estudio de un paciente en quien se sospecha enfermedad de von Willebrand requiere realizar pruebas *in vivo* e *in vitro*. El tiempo de sangrado se utiliza para valorar la hemostasia primaria, pero este estudio *in vivo* carece de sensibilidad en casos leves y tiene escasa reproducibilidad. La determinación de la actividad del cofactor del factor de von Willebrand ristocetina mide la actividad funcional del factor de von Willebrand mediante el uso de ristocetina para inducir un cambio conformacional en el factor de von Willebrand presente en el plasma del paciente que agrega las plaquetas mediante la unión a su receptor, la GP Ib (**Figura 7**). También se requiere la cuantificación del factor de von Willebrand antigénico mediante métodos inmunológicos y el análisis de los multímeros de factor de von Willebrand por inmunolectroforesis en gel de agarosa.

Trombastenia de Glanzmann y atrombia esencial. En estos trastornos las plaquetas carecen de la GP IIb/IIIa y son incapaces de efectuar la unión entre GP IIb/IIIa y fibrinógeno, lo que impide por completo la agregación plaquetaria.

El cuadro clínico será similar al de cualquier otro paciente con disfunción plaquetaria, con la peculiaridad que la tendencia hemorrágica

disminuye en severidad con la edad. Las alteraciones bioquímicas incluyen un tiempo de sangrado prolongado, ausencia total de la agregación primaria inducida por ADP, trombina, colágena y epinefrina (**Figura 8**), deficiencia de factor 3 plaquetario y retracción del coágulo anormal.^{38,51,52} La única diferencia con la atrombia esencial es que en esta enfermedad la retracción del coágulo es normal.⁵³

Enfermedad de la poza de almacenamiento. Los trastornos secundarios de la agregación son, por mucho, más comunes que los primarios, de los secundarios el más común es la enfermedad de la poza de almacenamiento. Este trastorno puede formar parte de otros síndromes congénitos, como el de Wiskott-Aldrich, de Chediak-Higashi, de Hermansky-Pudlak y el de trombocitopenia y ausencia de radio (síndrome TAR).

Esta enfermedad se caracteriza por deficiencia de los gránulos densos, que pueden detectarse por microscopía electrónica o por medio de la agregometría plaquetaria, en la que hay ausencia de la curva de agregación secundaria con ADP y epinefrina, y con colágena la curva es marcadamente aplanada o está ausente (**Figura 9**). El

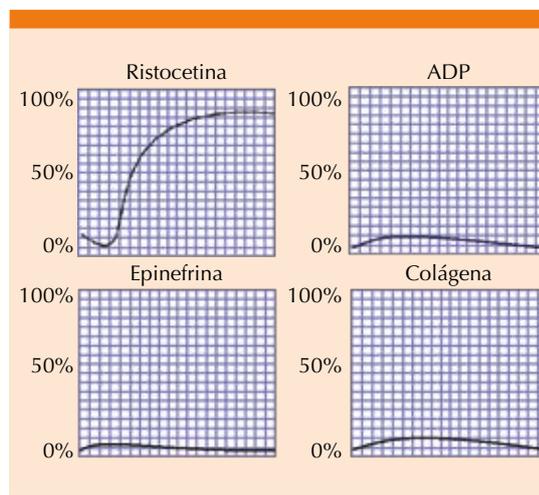


Figura 8. Agregometría plaquetaria de un paciente con trombastenia de Glanzmann.

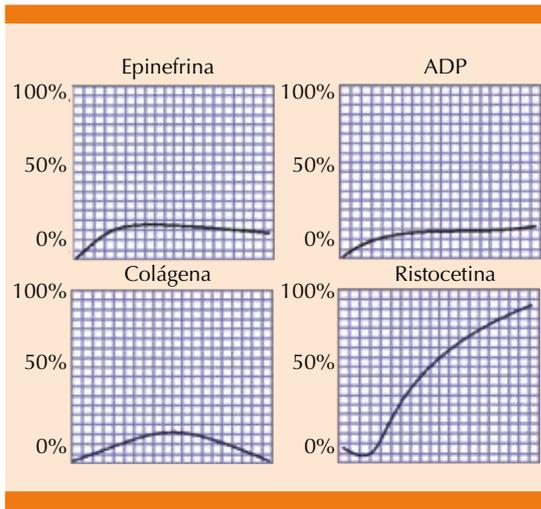


Figura 9. Agregometría plaquetaria de un paciente con enfermedad de la poza de almacenamiento.

cuadro clínico es inespecífico y la hemorragia es variable, pero severa cuando ocurre.^{54,55}

Disfunción plaquetaria adquirida

Estos trastornos se distinguen por disfunción plaquetaria adquirida, representan la principal causa de hemorragia. Por lo general, estos pacientes tienen sangrados profusos porque no son diagnosticados y se someten a cirugías o sufren traumatismos.

En el **Cuadro 3** se recapitulan las principales causas de disfunción plaquetaria adquirida.

Disfunción plaquetaria en uremia. La mayoría de los pacientes urémicos tendrán disfunción plaquetaria⁵⁶ secundaria al aumento en la circulación de los ácidos guanidinosuccínico o hidroxifenólico que interfieren con la actividad del factor plaquetario 3.^{57,58} Ambos ácidos son dializables corrigiendo o mejorando la función plaquetaria. También puede encontrarse anomalía en la interacción entre el factor de von Willebrand y los receptores de membrana, principalmente con la GP IIb/IIIa, lo que

Cuadro 3. Principales causas de disfunción plaquetaria adquirida

- Medicamentos
 - Aspirina y antiinflamatorios no esteroides
 - Anticuerpos monoclonales (anti GP IIb/IIIa)
 - Alcohol
- Uremia
- Enfermedad hepática
- Paraproteinemias
 - Mieloma múltiple
 - Macroglobulinemia de Waldenström
 - Gammapatía monoclonal
- Enfermedades autoinmunitarias
 - Enfermedad de la colágena vascular
 - Anticuerpos antiplaquetarios
 - Trombocitopenias autoinmunitarias
- Productos de degradación de la fibrina (y fibrinógeno)
- Hepatopatía
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Fibrinólisis
- Síndromes mieloproliferativos/síndromes mielodisplásicos
- Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

sugiere un defecto funcional en la interacción adhesiva.^{59,60}

En cuanto a la agregometría plaquetaria, los patrones no son uniformes o característicos y se puede encontrar cualquier combinación de defectos (**Figura 10**).

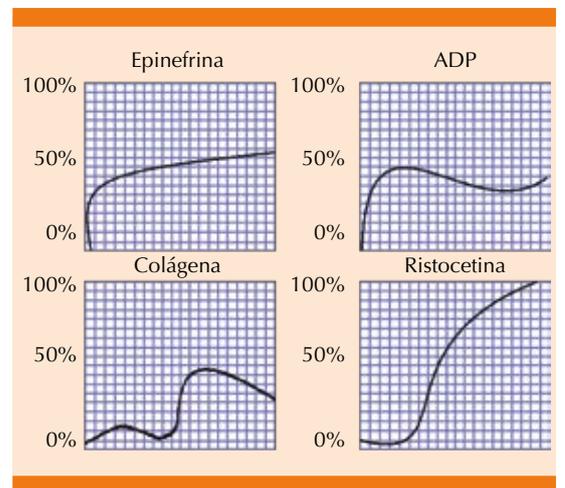


Figura 10. Agregometría plaquetaria de un paciente con uremia.

Disfunción plaquetaria en insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática aguda y crónica muestra de manera frecuente disfunción plaquetaria, generalmente secundaria a causas multifactoriales. En los pacientes con enfermedad hepática crónica la activación primaria del sistema fibrinolítico (fibrinólisis primaria) resulta en aumento de los productos de degradación de la fibrina (PDFs), mismos que afectan gravemente la función de las plaquetas, por bloqueo de los receptores de superficie y por disminución de la unión de fibrinógeno con la GP IIb/IIIa.^{61,62}

Otra causa de disfunción plaquetaria en enfermedad hepática es el aumento en el número de plaquetas viejas circulantes, que se observa con la disminución del volumen plaquetario medio (VPM); se cree que estas plaquetas tienen menor actividad hemostática.⁶³ En estos pacientes existen defectos de la agregación secundaria o alteraciones tipo enfermedad de la poza de almacenamiento (**Figura 9**) que se manifiestan por curvas de agregación aplanadas para colágena, trombina y ristocetina y ausencia de las curvas de agregación secundaria con ADP y epinefrina.⁶¹

La afección plaquetaria será mayor si el paciente abusa del alcohol. La ingestión de dosis altas de alcohol, aun sin enfermedad hepática, puede inducir un defecto tipo enfermedad de la poza de almacenamiento, con disminución de ATP y ADP por efecto directo del alcohol y de AMP por inhibición de la adenil ciclasa. También se altera la síntesis de prostaglandinas, TXA2 y la disponibilidad del factor 3 plaquetario.⁶⁴

Disfunción plaquetaria en paraproteinemias. Muchos pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o gammapatías monoclonales tienen de manera concomitante un trastorno de la función plaquetaria. Esto se debe a que las paraproteínas envuelven o cubren a las plaquetas e impiden el contacto de los receptores de membrana con sus ligandos. Esta

disfunción plaquetaria también puede suceder con hiperproteinemias de origen benigno.^{65,66}

La mayoría de los pacientes con paraproteinemias malignas manifiestan disfunción plaquetaria significativa con sangrado y alteración difusa de la agregometría plaquetaria (**Figura 11**). Estas alteraciones son reversibles de manera parcial con plasmaféresis o posterior al control de la actividad de las células plasmáticas con tratamiento específico.^{67,68}

Disfunción plaquetaria en mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos. La función plaquetaria está alterada de manera frecuente en los síndromes mieloproliferativos (trombocitemia esencial, metaplasia mieloide agnogénica, policitemia vera, leucemia mieloide crónica) y en los mielodisplásicos (anemia resistente, anemia resistente con exceso de blastos y anemia sideroblástica).^{69,70} Los patrones de agregación plaquetaria que se asocian con estos síndromes por lo general no son característicos y puede ocurrir casi cualquier combinación de curvas en la agregometría plaquetaria. Los más frecuentes son los defectos de la agregación con epinefrina, seguida de la hipoagregabilidad para ADP.⁶⁹⁻⁷¹

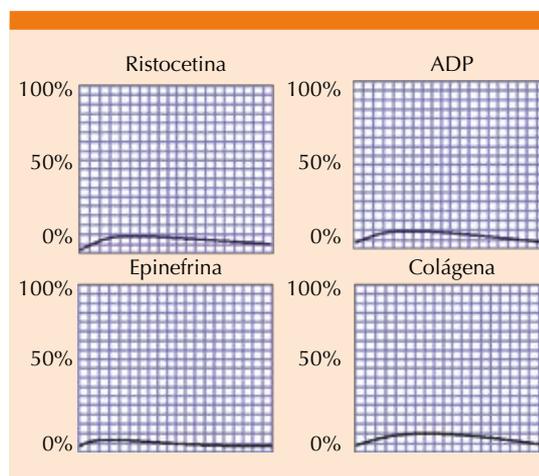


Figura 11. Agregometría plaquetaria de un paciente con mieloma múltiple.

Disfunción plaquetaria en cirugía cardíaca. De todos los trastornos adquiridos la disfunción plaquetaria secundaria al uso de circulación extracorpórea es por mucho la más severa, es la principal causa de hemorragia trans y posoperatoria en cirugía cardíaca.^{72,73}

Son muchos los factores que se asocian con estas alteraciones plaquetarias: pH, cifra de plaquetas, hematócrito, fármacos, productos de degradación de la fibrina, manejo de la bomba de circulación extracorpórea (velocidad, tiempo, anticoagulación, calcio), oxigenación, hipotermia.⁷²⁻⁷⁴ De igual forma, se ha demostrado desgranulación selectiva de plaquetas en cirugía cardíaca; sin embargo, no se han establecido con precisión todos los mecanismos que pueden estar implicados. Sea cual sea el o los mecanismos responsables, el grado de disfunción plaquetaria en circulación extracorpórea es severo y se manifiesta en todos los pacientes.^{74,75} De igual forma es frecuente que los pacientes a quienes se les realicen estas cirugías ingieran fármacos antiagregantes plaquetarios (por ejemplo: aspirina, clopidogrel, dipiridamol, AINES) que interfieren con la función plaquetaria y que aumentan el riesgo de hemorragia trans y posoperatoria en comparación con los pacientes que no ingieren estos fármacos, por lo menos durante los 10 días previos a la intervención quirúrgica.

Disfunción plaquetaria inducida por fármacos. Existe una gran cantidad de fármacos que causan disfunción plaquetaria, cuya disfunción puede ser evidenciada por medio de la agregometría plaquetaria. Los tres mecanismos más importantes por medio de los que los fármacos alteran el funcionamiento de las plaquetas, en orden de frecuencia son: a) interferencia del fármaco con la membrana o receptores de las plaquetas, b) inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, y c) interferencia con la actividad de la fosfodiesterasa.^{76,77} Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son los fármacos con actividad antipla-

quetaria de administración más frecuente, entre ellos destacan por su mayor consumo: aspirina, ibuprofeno, indometacina, sulfipirazona, colchicina, dipirona y metamizol. Cualquier AINE puede inducir disfunción plaquetaria importante, y todos actúan mediante la inhibición de las vías de la síntesis de prostaglandinas.⁷⁸ La aspirina se prescribe para la supresión farmacológica de la función plaquetaria mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y, en consecuencia, se inhibe la síntesis de TXA₂. Este fármaco también inhibe la síntesis endotelial de prostaciclina. La selectividad inhibitoria es de aproximadamente 70% para la ciclooxigenasa de plaquetas y 30% para la ciclooxigenasa del endotelio, predomina el efecto antitrombótico.⁷⁹⁻⁸²

Algunos fármacos psiquiátricos inducen disfunción plaquetaria, como las fenotiazinas (clorpromazina, trifluoperazina, antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina). Varios fármacos que se prescriben en la medicina cardiovascular interfieren con la función de las plaquetas y son causa frecuente de hemorragia anormal (por ejemplo, clofibrato, dipiridamol, ácido nicotínico, papaverina, propranolol, antagonistas de los canales del calcio –nifedipina, verapamil, diltiazem, amlodipino–, bloqueadores β-adrenérgicos, nitroprusiato de sodio y trimetorfán).⁸³⁻⁸⁵ Es importante conocer la disfunción plaquetaria causada por estos fármacos porque aumenta de forma importante el riesgo de sangrado trans o posoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente.⁸⁶⁻⁸⁸

Asimismo, los antibióticos pueden inducir disfunción plaquetaria, los más frecuentes son las penicilinas, principalmente nafcilina, ampicilina, carbenicilina (el más frecuente) y ticarcilina. La gentamicina y otros aminoglucósidos también son capaces de interferir con la función plaquetaria.³⁰ Existen otras drogas y fármacos que causan disfunción plaquetaria y que aumentan el riesgo de sangrado, entre ellos se encuentran



los anestésicos locales (incluida la cocaína), los gases anestésicos, antihistamínicos, dextrans, furosemida, guayacolato de glicerol (base para la mayor parte de los jarabes antitusivos), nitroprusiato, vincristina y vinblastina.³⁰

Los fármacos prescritos para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos y durante todas las fases de angioplastia coronaria deben ser estudiados con mayor atención debido a su administración frecuente, a su mecanismo de acción y a su riesgo de causar hemorragia.

Inhibidores del receptor GP IIb/IIIa. Son antiagregantes plaquetarios intravenosos y actualmente se cuenta con tres en el mercado: abciximab, tirofiban y eptifibatide. Abciximab es un anticuerpo monoclonal antirreceptor IIb/IIIa, tirofiban es un inhibidor no peptídico y eptifibatide es un heptapéptido cíclico no inmunogénico que se deriva de veneno de serpiente.⁸⁹⁻⁹²

El riesgo de hemorragia es inherente al mecanismo de acción; sin embargo, este riesgo es mayor (dos a tres veces) cuando se combinan con aspirina, clopidogrel, heparina y anticoagulantes orales (por lo general, se combinan dos, tres e incluso cuatro de estos fármacos en un mismo paciente).⁹³⁻⁹⁵ La mayor parte de los episodios de sangrado sobrevienen en las angioplastias coronarias en el sitio del acceso vascular, aunque son frecuentes las hemorragias de tubo digestivo y en el sistema nervioso central. El bloqueo del receptor IIb/IIIa induce un estado trombostático con afección principalmente de la agregación plaquetaria mediada por fibrinógeno. También ocurre trombocitopenia, en ocasiones grave, lo que aumenta la morbilidad de manera significativa y el riesgo de hemorragias fatales.^{96,97}

Tienopiridinas: las tienopiridinas clopidogrel y ticlopidina son fármacos con amplia prescripción en enfermedad cardiovascular que antagonizan de manera selectiva y diferente a la aspirina y

AINES el efecto de ADP. Ambos fármacos inhiben la agregación plaquetaria *ex vivo* y prolongan el tiempo de sangrado *in vivo*. El grado de prolongación del tiempo de sangrado es equivalente o mayor al que produce la aspirina y el efecto de la combinación de tienopiridina y aspirina es aditivo. Las curvas de agregometría muestran una clara inhibición para ADP y epinefrina, mientras que las respectivas para trombina y colágena son normales.^{98,99}

Hiperfunción plaquetaria. Los estados de hiperactividad plaquetaria hereditarios o adquiridos son causa de un número importante de eventos trombóticos arteriales y algunos venosos. Un ejemplo es el defecto Wein-Penzing; éste es poco frecuente y fue descrito en 1991. Se trata de una deficiencia en la vía de la lipooxigenasa con incremento compensador de los productos de la ciclooxigenasa (TXA₂, PGE₂ y PGD₂) que se asocia con infartos de miocardio en gente joven.¹⁰⁰ Otro defecto con hiperfunción plaquetaria, muy común y de fácil diagnóstico y tratamiento, es el síndrome de la plaqueta pegajosa, causante de gran número de episodios de trombosis arterial y venosa (hasta 14% de los casos de trombofilia primaria) con morbilidad y mortalidad significativas.^{101,102} Se hereda con carácter autosómico dominante¹⁰³ y las principales manifestaciones clínicas son trombosis coronaria y vascular cerebral en personas jóvenes sin otros factores de riesgo cardiovascular, aunque puede haber episodios trombóticos arteriales y venosos en cualquier sitio.^{104,105} Los criterios de diagnóstico descritos por Mammen¹⁰³ se señalan en el **Cuadro 4**. El diagnóstico se establece mediante la agregometría plaquetaria en plasma rico en plaquetas con la adición de ADP y epinefrina a diferentes concentraciones (**Cuadro 5**). Se considera diagnóstico de hiperactividad plaquetaria y síndrome de la plaqueta pegajosa con:

1) Antecedente de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a dos concentraciones de un

Cuadro 4. Síndrome de la plaqueta pegajosa: criterios diagnósticos

Síndrome de la plaqueta pegajosa
 Tipo I: hiperagregabilidad a epinefrina y adenosín difosfato.
 Tipo II: hiperagregabilidad a epinefrina únicamente
 Tipo III: hiperagregabilidad a adenosín difosfato únicamente
 Diagnóstico sospechoso:
 Hiperagregabilidad a sólo un agonista a una concentración y antecedentes de trombosis

Cuadro 5. Concentraciones de los agonistas y valores normales de la agregometría

Agonista	Variación normal (porcentaje de agregación)
EPI: 11 x 10 ⁻⁶ M	39-80
EPI: 1.1 x 10 ⁻⁶ M	15-27
EPI: 0.55 x 10 ⁻⁶ M	9-20, 7.5-55, 2-36, 0-12
ADP: 2.34 x 10 ⁻⁶ M	7.5-55
ADP: 1.17 x 10 ⁻⁶ M	2-36
ADP: 0.58 x 10 ⁻⁶ M	0-12

EPI: epinefrina; ADP: adenosín difosfato.

agonista, o 2) antecedente de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a una concentración de dos agonistas, o 3) antecedente de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a una concentración de un agonista y al repetir la prueba se obtienen los mismos resultados.

El tratamiento consiste en la administración de antiagregantes plaquetarios, principalmente aspirina, y es de suma importancia verificar el efecto farmacológico (antiagregante) en la agregometría plaquetaria.

En conclusión, la agregometría plaquetaria y sus derivados son el patrón de referencia para el diagnóstico de múltiples trastornos funcionales plaquetarios primarios o adquiridos y su conocimiento es fundamental en el actuar del médico internista.

REFERENCIAS

1. Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1882;90:261.
2. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. *Nature* 1962;194:927.
3. George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-1539.
4. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339:746-754.
5. Weiss JG. Anatomy and structural organization of the platelet. En: Colman RW, Hirsh JU, Marder VJ, et al, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1994;397-413.
6. Ware JA, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry and function. En: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, et al, editors. *Williams Hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;1161-1201.
7. Mills DC. ADP receptors on platelets. *Thromb Haemost* 1996;76:835-856.
8. Glennon R, Dukat M. Novel serotonergic agents: 5-HT₂. *Serotonin ID Research Alert* 1997;2:107-113.
9. Johnson GJ. Platelet thromboxane receptors: biology and function. En: Rao G, Ed. *Handbook of platelets physiology and pharmacology*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999;38-79.
10. Shukla SD. Platelet activating factor and platelets. En: Rao G, Ed. *Handbook of platelets physiology and pharmacology*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999;120-141.
11. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001;86:189-197.
12. Bennet JSW. The molecular biology of platelets membrane proteins. *Semin Hematol* 1990;27:186-204.
13. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995;268:233-239.
14. Nierodzki ML, Klepfish A, Karparkin S. Role of platelet integrin GPIIb-GPIIIa, fibronectina, von Willebrand factor and thrombin in platelet-tumor interaction in vitro and metastasis *in vivo*. *Semin Hematol* 1994;31:278-288.
15. López JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:97-119.
16. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381-392.
17. Andrews RK, López JA, Berndt MC. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:91-105.
18. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, et al. Platelets and Shear stress. *Blood* 1996;88:1525-1541.
19. Gibbins JM. Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci* 2004;117:3415-3425.
20. Hartwig JH. The platelet: form and function. *Semin Hematol* 2006;42:s94-100.



21. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86:222-232.
22. Savage B, Cattaneo M, Ruggeri ZM. Mechanisms of platelets aggregation. *Curr Opin Hematol* 2001;8:270-276.
23. Jackson, SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007;109:5087.
24. Born GRV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-029.
25. Seegmiller A, Sarode R. Laboratory Evaluation of platelet function. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21:731-742.
26. Rodgers G. Qualitative platelet disorders and von Willebrand disease. En: Kjeldsberg CR, Ed. *Practical diagnosis of hematologic disorders*. 4th ed. Chicago: ASCP Press, 2006;327-344.
27. Newhouse P, Clark C. The variability of platelet aggregation. En: Triplet DA Ed. *Platelet function: laboratory evaluation and clinical application*. Chicago: ASCP, 1978;63-107.
28. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Scio* 2003;28:307-127.
29. Lecchi A, Zighetti ML, Lussana F, et al. Platelet aggregation studies: autologous platelet-poor plasma inhibits platelet aggregation when added to platelet-rich plasma to normalize platelet count. *J Thromb Haemost* 2005;3(Suppl 1):p0965.
30. Bick RL. Platelet function defects. En: Bick RL, editor. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002;59-90.
31. Cardinal DC, Flower RJ. The electric aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980;3:135-158.
32. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood assay and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol* 1984;37:874.
33. Ingerman-Wojenski CM, Silver MJ. A quick method for screening platelet dysfunction using the whole blood lumiaggregometer. *Thromb Haemost* 1984;51:154-156.
34. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135:S170.
35. Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ, et al. Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-IIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997;96:3860.
36. Storey RF, May Ja, Wilcox RG, Heptinstall S. A whole blood assay of inhibition of platelet aggregation by glycoprotein IIb/ IIIa antagonists: comparison with other aggregation methodologies. *Thromb Haemost* 1999;82:1307.
37. Dyszkiewicz-Korpanty AM, Frenkel EP, Sarode R. Approach to the assessment of platelet function: comparison between optical-based platelet-rich plasma and impedance-based whole blood platelet aggregation methods. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:25-35.
38. Bick RL. Platelet function defects. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:167-185.
39. Bernard J, Soulier JP. Sur une nouvelle variété dystrophique thrombocytaire hémorrhagique congénitale. *Semin Hopitaux Paris* 1948;24:2317.
40. White JG. Inherited abnormalities of platelet membrane and secretory granules. *Hum Pathol* 1987;18:123-132.
41. Bithel TC, Parokh SJ, Stronf RR. Platelet function in the Bernard-Soulier syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1972;201:145-154.
42. Howard MA, Hutton RA, Hardisty RM. Hereditary giant platelet syndrome: a new disorder of platelet function. *Br Med J* 1973;2:586-595.
43. Bick RL. Hereditary coagulation protein defects. In: *Disorders of thrombosis and hemostasis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;117-1388.
44. von Willebrand E. Hereditary pseudohaemofilia. *Fin Laka-resallsk Handl* 1926;68:87.
45. Rodeghiero F, Castman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-460.
46. Werner E, Broxson E, Tucker E, et al. Prevalence of von Willebrand's disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993;123-132.
47. Battle J, Torea J, Rendal E, et al. The problem of diagnosing von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1997;242(Suppl 749):121.
48. Koedam JA, Meijers JC, Sixma JJ, et al. Inactivation of human factor VIII by activated protein C: cofactor activity of protein S and protective of von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1988;82:1236-1254.
49. Sadler J. A revised classification of von Willebrand disease: for the subcommittee on von Willebrand factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994;71:520-552.
50. Glanzmann E. Hereditäre hamorrhagische thrombastenic. *Beitr Pathol Bluttplatt Jahrb Kinderheilkd* 1918;88:1-15.
51. Caen JP. Glanzmann thrombastenia. *Clin Haematol* 1972;1:383-390.
52. Bick R, Murano L. Physiology of hemostasis. *Clin Lab Med* 1994;14:677-689.
53. Inceman S, Tangun V. Essential athrombia. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;33:278-287.
54. Holmawn H, Weiss WH. Further evidence for a deficient storage pool of adenine nucleotides in platelets from some patients with thrombocytopathia: "storage pool disease". *Blood* 1972;39:197-207.
55. Pareti FI, Mannucci L, Capitanio L, et al. Heterogeneity of storage pool deficiency. *Thromb Haemost* 1977;38:3-15.
56. Schetz MRC. Coagulation disorders in acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53(Suppl 66):96.
57. Horowitz HI, Cohen DB, Martinez P, et al. Defective ADP induced platelet factor 3 activation in uremia. *Blood* 1967;30:331-339.

58. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, et al. Further studies on the platelet-inhibiting affect of guanidino-succinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med* 1970;49:339-348.
59. Escolar G, Casa A, Bastidi E. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990;76:1336.
60. Komarnicki M, Twardowski T. Platelet glycoprotein concentrations in patients with chronic uraemia. *Folia Haematol* 1987;114:642.
61. Mammen EF. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab Med* 1994;14:669-786.
62. Bick RL. The clinical significance of fibrinogen degradation products. *Semin Thromb Hemost* 1983;8:302-315.
63. Ashud MA. Platelet size and number in alcoholic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1972;286:355-360.
64. Cowan DH. Effect of alcoholism on Hemostasis. *Semin Hematol* 1980;17:137-149.
65. Bick RL. Clinical aspects of acquired circulating anticoagulants. En: Bick RL, Bennett J, Brynes R, et al, editors. *Hematology: clinical and laboratory practice*. St. Louis: Mosby; 1993:1533.
66. Bick RL, Strauss JF, Rutherford CJ, et al. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:875-890.
67. Frenkel UP, Bick RL. Issues of thrombosis and hemorrhagic events in patients with cancer. *Anticancer Res* 1998;18:1-4.
68. Lachner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973;10:125-141.
69. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984;64:1-14.
70. Raman BK, Van-Slyck EJ, Riddle J. Platelet function and structure in myeloproliferative disease, myelodysplastic syndrome and secondary thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:647-659.
71. Pflieger G, Boda Z, Udvardy M. Platelet function studies in myeloproliferative disorders. *Folia Haematol* 1986;113:655-670.
72. Bick RL. Thrombotic and hemorrhagic problems during cardiovascular bypass surgery and cardiovascular procedures. En: Rodger L Bick. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;177-212.
73. Bick RL. Hemostasis defects in cardiac surgery and use of cardiac devices. En: Piffere R, editor. *Cardiac surgery: principles and practice*. Philadelphia: Belfus Press, 1999.
74. Harker LA, Malpass TW, Bronson NE. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980;56:824-839.
75. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145-2160.
76. Weiss HJ. Antiplatelet drugs: pharmacological aspects. En: *Platelets: Pathophysiology and antiplatelet drug therapy*. New York: Alan R. Liss, 1982:45.
77. Triplett DA. Appendix C: Miscellaneous lists and forms. En: Triplett DA, Ed. *Platelet function evaluation: laboratory evaluation and clinical application*. Chicago: ASCP Press, 1978:291.
78. Rao AK, Walsh PN. Acquired qualitative platelet disorders. *Clin Haematol* 1983;12:201-222.
79. Amezcua JL, Parsons A, Moncada S. Unstable metabolites of arachidonic acid, aspirin and the formation of the hemostatic plug. *Thromb Res* 1978;13:477-480.
80. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983;308:800-809.
81. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-1383.
82. Preston FE, Greaves M, Jackson CA. Cumulative inhibitory effect of daily 40 mg aspirin on prostacyclin synthesis. *Lancet* 1982;1:1211-1220.
83. Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N. Effects of diltiazem hydrochloride on cardiovascular response, platelet aggregation and coagulation activity during exercise testing in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986;57:609.
84. Hines R, Barash PG. Infusion of sodium nitroprusside induces platelet dysfunction *in vitro*. *Anesthesiology* 1989;70:611.
85. Hines R. Preservation of platelet function during trimethaphan infusion. *Anesthesiology* 1990;72:834.
86. Bick RL, Fekete LF. Cardiopulmonary bypass hemorrhage: aggravation by pre-op ingestion of antiplatelet agents. *Vasc Surg* 1979;13:227.
87. Leist ER, Banwell JG. Products containing aspirin. *N Engl J Med* 1974;291:710-722.
88. Selner JC. More aspirin-containing drugs. *N Engl J Med* 1975;292:372-378.
89. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994;330:956.
90. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1689.
91. Kereiakes, DJ, Kleiman, NS, Ambrose, J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:536.
92. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized



- Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997;96:1445.
93. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498.
 94. Sabatine MS, Januzzi JL, Snapinn S, et al. A risk score system for predicting adverse outcomes and magnitude of benefit with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;88:488.
 95. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin *versus* intravenous unfractionated heparin and tirofiban *versus* placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1348.
 96. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: A pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206.
 97. Blankenship JC, Tasissa G, O'Shea JC, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:653.
 98. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202.
 99. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008;156:S10.
 100. Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J. Platelet lipoxigenase defect (Wein-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol* 1991;36:202.
 101. Holliday PL, Mammen E, Gilroy J. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. En: 9th International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Phoenix: 1983 (abst).
 102. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart MI, et al. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986;57:657.
 103. Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, et al. "Sticky platelet syndrome": A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis. *Folia Haematol* 1988;115:361.
 104. Hayward CP, Pai M, Liu Y, et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *J Thromb Haemost* 2009;7:676.
 105. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849.
 106. Solis RT, Wright CB, Gibbs MB. Electronic particle size measurements of platelet aggregates formed *in vitro*. *J Appl Physiol* 1975;38:739.
 107. Ozaki Y, Satoh K, Yatomi Y, et al. Detection of platelet aggregates with a particle counting method using light scattering. *Anal Biochem* 1994;218:284.
 108. Yamamoto T, Egawa Y, Shirasawa Y, et al. A laser light scattering *in situ* system for counting aggregates in blood platelet aggregation. *Meas Sci Technol* 1995;6:174.
 109. Eto K, Takeshita S, Ochiai M, et al. Platelet aggregation in acute coronary syndromes: use of a new aggregometer with laser light scattering to assess platelet aggregability. *Cardiovasc Res* 1998;40:223.
 110. Collier BS, Lang D, Scudder LE. Rapid and simple platelet function assay to assess glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1997;95:860.
 111. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, et al. Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99:620.
 112. Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, et al. Results worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029.
 113. Jennings I, Woods TA, Kitchen S, Walker ID. Platelet function testing: practice among UK National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation participants, 2006. *J Clin Pathol* 2008;61:950.
 114. Quiroga T, Goycoolea M, Matus V, et al. Diagnosis of mild platelet function disorders. Reliability and usefulness of light transmission platelet aggregation and serotonin secretion assays. *Br H Haematol* 2009;147:729.
 115. Born GV, Hume M. Effects of the numbers and sizes of platelet aggregates on the optical density of plasma. *Nature* 1967;215:1027.
 116. Frojmovic MM, Milton JG, Duchastel A. Microscopic measurements of platelet aggregation reveal a low ADP-dependent process distinct from turbidometrically measured aggregation. *J Lab Clin Med* 1983;101:964.
 117. Thompson NT, Scrutton MC, Wallis RB. Particle volume changes associated with light transmittance changes in the platelet aggregometer: dependence upon aggregating agent and effectiveness of stimulus. *Thromb Res* 1986;41:615.



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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





Consumo de sustancias en adolescentes: consideraciones para la práctica médica

Antonio Tena-Suck¹, Guadalupe Castro-Martínez², Rodrigo Marín-Navarrete³, Pedro Gómez-Romero², Ana de la Fuente-Martín², Rodrigo Gómez-Martínez²

Resumen

El consumo de sustancias entre jóvenes y adolescentes representa un importante problema de salud que se relaciona con lesiones y accidentes graves, discapacidad, trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos, ideación y conducta suicida, conductas sexuales de riesgo, entre otros. Se trata de un problema de salud pública que se ha incrementado de manera considerable en los últimos años. El objetivo de este artículo es revisar los aspectos generales del consumo de sustancias de abuso en adolescentes, como: epidemiología, factores de riesgo, tamizaje, evaluación, diagnóstico, algunas consideraciones para la referencia y tratamiento en un hospital general. Como resultado, se identificó que existen múltiples factores de riesgo del inicio del consumo de sustancias, así como de la aparición de un trastorno por consumo de sustancias. Entre éstos destacan factores individuales, familiares y medioambientales. Asimismo, se identificaron estrategias para la detección temprana, orientación y referencia a tratamiento integral, conocidos como SBIRT (de sus siglas en inglés de *Screening, Brief Intervention, Reference to Treatment*). Por último se concluye que la implementación de programas SBIRT en un hospital general es eficaz para mejorar el vínculo entre los servicios del hospital y los programas especializados para tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias.

PALABRAS CLAVE: Adolescentes; abuso de sustancias; trastornos por consumo de sustancias.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):264-277.

Substance use in adolescents: Considerations for medical practice.

Antonio Tena-Suck¹, Guadalupe Castro-Martínez², Rodrigo Marín-Navarrete³, Pedro Gómez-Romero², Ana de la Fuente-Martín², Rodrigo Gómez-Martínez²

Abstract

Substance abuse among young adults and teenagers represents a considerable health issue, as substance use can be associated to serious injuries, accidents, disabilities, substance use and other psychiatric disorders, suicidal ideation and suicidal behavior, sexual risk

¹ Universidad Iberoamericana, Ciudad de México.

² Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México.

Recibido: 24 de agosto 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Dr. Rodrigo Marín-Navarrete
rmarin@imp.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Tena-Suck A, Castro-Martínez G, Marín-Navarrete R, Gómez-Romero P y col. Consumo de sustancias en adolescentes: consideraciones para la práctica médica. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):264-277.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1595>



practices, among others. In the last years, this health problem has been increasing significantly. The objective of this article is to present a review of general aspects of substance abuse in adolescents, such as: epidemiology, risk factors, screening, evaluation, diagnosis, some considerations for referral and general hospital treatment. As a result, it was found that several risk factors have been identified, such as individual, family and environmental factors. Also, strategies for early detection, counsel and reference to integrated treatment known as SBIRT (Screening, Brief Intervention, Reference to Treatment) were identified. Finally, it is concluded that the implementation of SBIRT programs in general hospital are effective to improve the link between general hospital services to specialized programs for the treatment of substance use disorders.

KEYWORDS: Adolescents; Substance abuse; Substance use disorders.

ANTECEDENTES

Los trastornos por consumo de sustancias, así como otros trastornos mentales, son comunes y a menudo persistentes, y muchos emergen en la vida temprana;¹ sin embargo, se ha dado menor atención a estos padecimientos en niños y adolescentes en comparación con los adultos, aunque éstos son la principal causa de discapacidad en adolescentes.²

De manera que el consumo de sustancias en los adolescentes y jóvenes menores de 24 años de edad representa un problema de salud pública de gran importancia en todo el mundo; distintos organismos públicos y privados han invertido esfuerzos para estudiar este creciente fenómeno de salud; asimismo, la bibliografía científica reporta asociaciones entre el consumo nocivo de sustancias de abuso y otros problemas biopsicosociales.²

Los problemas biopsicosociales más relacionados con el consumo de sustancias reportados en la bibliografía científica son: lesiones y accidentes que pueden causar muerte o discapacidad, deserción y bajo rendimiento escolar o

laboral, violencia familiar, conducta antisocial, eventos traumáticos, otros trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, etc.), ideación y conducta suicidas, conductas sexuales de riesgo y consumo intravenoso de sustancias que, a su vez, incrementan el riesgo de contagio por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), complicaciones vasculares, daño hepático, distintos tipos de cáncer y en adolescentes embarazadas consumidoras pueden generarse alteraciones congénitas, como teratogénesis y síndrome alcohólico fetal.³⁻¹⁰

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos generales del consumo de sustancias de abuso en adolescentes, como epidemiología, factores de riesgo, tamizaje, evaluación, diagnóstico, algunas consideraciones para la referencia y tratamiento en un hospital general.

Epidemiología

Reportes internacionales realizados en escuelas de educación secundaria indican que hasta 46% de los estudiantes de uno y otro sexo consumen

sustancias de abuso, el alcohol, la marihuana y los inhalables son las sustancias de mayor consumo por este grupo de edad; además, se reporta que hasta 12% de éstos reúne criterios de dependencia.^{11,12}

En México los indicadores epidemiológicos reportan que el consumo de sustancias entre los adolescentes se ha incrementado. Según la Encuesta Nacional de Adicciones más reciente,⁷ el consumo de alcohol tuvo un incremento importante al pasar de 35.6% en 2002 a 42.9% en 2011. Asimismo, el consumo de drogas ilegales ha mostrado un aumento significativo desde 2002. De manera similar al panorama internacional, el alcohol (43.3%), la marihuana (23.7%) y los inhalables (22.2%) fueron las sustancias ilegales de mayor consumo entre los adolescentes en nuestro país.^{5,9,10}

Por otra parte, entre los adolescentes hay más consumidores hombres que mujeres, a razón de 7 hombres por cada tres mujeres. Según la Encuesta Mexicana de Salud Mental en Adolescentes, realizada en una muestra de 3005 adolescentes de la Ciudad de México,¹³ 4.2% de los hombres y 2.5% de las mujeres cumplieron criterios de trastornos por consumo de sustancias. Sin embargo, a pesar de que en los hombres el consumo es mayor, las encuestas han demostrado que el consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales en mujeres adolescentes ha aumentado significativamente a través de los años, lo que también representa un incremento de mujeres que padecen trastornos por consumo de sustancias y de sus solicitudes de tratamiento ambulatorio y residencial.⁷

Factores de riesgo

Diversos reportes científicos señalan que los adolescentes y jóvenes entre 13 y 25 años tienen mayor vulnerabilidad y riesgo de consumir sustancias de abuso, lo que los lleva a padecer otros

problemas biopsicosociales relacionados con el consumo. Los adolescentes tienen este elevado riesgo debido a que son influenciados por una compleja interacción entre diversos aspectos biopsicosociales. Por ejemplo, la inmadurez neurobiológica que implica que sean impulsivos y tiendan a mostrar actitudes temerarias, así como constantes errores de juicio que pueden considerarse “normales” dentro del proceso de desarrollo del adolescente.¹⁴

Sin embargo, esta característica del desarrollo de los adolescentes los hace más vulnerables porque la conducta impulsiva los coloca en situaciones de riesgo en las que pueden tener deficiencia en el manejo de las emociones y en la toma de decisiones, ejerciendo escasas conductas de autocuidado, especialmente en situaciones de presión social ejercida por el grupo de pares.¹⁵ Ante este escenario el consumo de sustancias de abuso incrementa el riesgo de desenlaces nocivos para la salud del adolescente, tal como lo señalan las altas tasas de accidentes automovilísticos, riñas callejeras y sobredosis que pueden provocar lesiones graves y la muerte.¹⁶

Si bien es cierto que los adolescentes tienen mayor riesgo de consumir sustancias de abuso de tipo legal e ilegal que los adultos, también es cierto que sólo un porcentaje las consumen de manera experimental y un menor porcentaje de los consumidores (30%) manifiesta patrones de consumo nocivo y dependencia.¹⁷

A pesar de la vulnerabilidad y riesgo que tienen los adolescentes para iniciar el consumo de sustancias, muchos de ellos nunca llegan a consumirlas ni padecen dependencia porque lo que constituye un factor de riesgo para una persona puede no serlo para otra, debido al tipo de formación, educación, comunicación con figuras de autoridad, autoconocimiento, entre otros.



Los factores de riesgo que inciden en la conducta del consumo de sustancias de abuso en los adolescentes son de naturaleza multifactorial, así como los factores que intervienen para la aparición de trastornos por consumo de sustancias. De acuerdo con la bibliografía, estos factores pueden ser individuales (factores genéticos y de desarrollo neurobiológico), familiares y medioambientales (ambiente favorable para conseguir y consumir sustancias de abuso).

Factores individuales

Componentes genéticos. Existe amplia evidencia del papel de la genética como factor de riesgo de padecer trastornos por consumo de sustancias. Diferentes estudios de cohorte realizados con gemelos demuestran mayor grado de concordancia en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos para los trastornos por consumo de sustancias. Asimismo, estudios de adopción han mostrado que los hijos de padres con trastorno por consumo de alcohol que crecen en ambientes libres de consumo de sustancias tienen riesgo similar de padecer alcoholismo que los hijos de padres dependientes de alcohol que viven con sus padres biológicos.¹⁸ Estos estudios revelan que la susceptibilidad genética explica 40 a 60% de la vulnerabilidad para padecer trastornos por consumo de sustancias.¹⁹ Asimismo, en varios estudios genéticos se han realizado avances en la identificación de genes y regiones cromosómicas específicas relacionadas con trastornos relacionados con sustancias.

En la actualidad se han descrito más de 1500 genes asociados con el consumo de sustancias de abuso, de especial importancia es la existencia de diferentes polimorfismos de genes asociados con serotonina y dopamina.^{20,21} A pesar de estos avances, se cree que el efecto de los polimorfismos de un gen individual tiene poca importancia en la susceptibilidad de consumir sustancias, y algunos estudios de

asociación tienen resultados contradictorios según la población estudiada.²¹

En general, se ha demostrado que los factores ambientales inciden en el inicio del consumo de sustancias de abuso, mientras que los factores genéticos juegan un papel importante en la transición de un consumo regular hacia trastornos por consumo de sustancias.²²

Componentes neurobiológicos. La etapa de la adolescencia es un periodo de cambios funcionales y anatómicos fundamentales para la maduración y especialización del sistema nervioso. Después de la infancia, la adolescencia es la época con mayor crecimiento y maduración neuronal. Estos cambios dependen de diferentes procesos de expansión y regresión; por una parte, el proceso de mielinización de regiones frontales del sistema nervioso central garantiza mayor velocidad y eficiencia de la transmisión neuronal y, por otro lado, se lleva a cabo la eliminación sináptica selectiva en la corteza prefrontal y temporal, con el objetivo de refinar las redes neuronales eliminando conexiones innecesarias. Además de estos cambios morfológicos, también se llevan a cabo modificaciones de diferentes sistemas de neurotransmisores, principalmente el sistema dependiente de dopamina; éste juega un papel esencial en los circuitos de recompensa.²³

Los factores neurobiológicos del desarrollo cerebral predisponen a los adolescentes a mayor riesgo de consumir sustancias debido a la labilidad en el proceso de toma de decisiones, afiliación con pares que muestran conductas inadecuadas y trastornos de conducta externalizante. El desequilibrio de los sistemas de motivación en el adolescente está causado por un subdesarrollo de los mecanismos supresores en comparación con los sistemas estimuladores; la transformación en regiones prefrontales y en el sistema límbico, así como la remodelación del sistema dopaminérgico en la adolescencia,

contribuyen a mayor riesgo de comportamientos de búsqueda y de riesgo.²⁴ Este tipo de comportamiento se caracteriza por la búsqueda de nuevas experiencias que condicionen mayores niveles de estimulación de los sistemas de recompensa, sin la consideración de posibles resultados nocivos, lo que hace al adolescente más propenso a sufrir algún daño.¹⁵

El consumo de sustancias de abuso en esta etapa se ha asociado con alteraciones en la neurocognición, así como en la morfología y en las funciones cerebrales. Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han demostrado que los adolescentes que consumen sustancias de abuso tienen un volumen encefálico disminuido, menor cantidad de sustancia blanca, patrones de activación neuronal anormales, así como déficits en el aprendizaje visoespacial, en la memoria, en funciones ejecutivas y en la atención. El daño neurotóxico que ocasionan las sustancias de abuso compromete la maduración fisiológica del sistema nervioso y el desarrollo normal.²⁵

Diferentes trastornos psiquiátricos pueden exacerbar la vulnerabilidad neurobiológica del cerebro de un adolescente de padecer trastornos por consumo de sustancias. La relación entre estos trastornos y el consumo de sustancias aún es un tema de debate. Por una parte, los adolescentes con algún trastorno psiquiátrico pueden consumir diferentes fármacos o sustancias de consumo como automedicación para mitigar los síntomas propios de su enfermedad y, por otra, el consumo de sustancias puede agravar los síntomas psiquiátricos de un trastorno subyacente u ocasionar un nuevo trastorno psiquiátrico.²⁶

Estudios realizados en centros de tratamiento reportan tasas de comorbilidad de 61 a 88% de los trastornos psiquiátricos en pacientes adolescentes con trastornos por consumo de sustancias. En estos pacientes, la prevalencia de trastornos externalizantes (trastorno por déficit de atención

con hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante y trastorno disocial) es mayor que la de trastornos internalizantes (trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad).^{27,28}

Factores familiares y medioambientales

Mientras los factores genéticos y neurobiológicos intervienen en la transición de un consumo regular de sustancias de abuso hacia trastornos por consumo de sustancias, los factores familiares y ambientales determinan el inicio del consumo de sustancias. Los factores familiares de riesgo incluyen el consumo por parte de uno o ambos padres, violencia intrafamiliar, conflictos familiares y el manejo emocional deficiente. La sociedad también ejerce influencia al vivir en una comunidad con inequidad socioeconómica y con normas que favorecen el consumo de sustancias ligadas al establecimiento del *status quo*.²⁹ Múltiples estudios han reportado que los adolescentes con familia separada, ya sea por abandono, muerte o divorcio, tienen mayor riesgo de consumo de sustancias. Relaciones cálidas con la madre, el padre o ambos y la adecuada supervisión familiar al adolescente son factores protectores contra el inicio del consumo de sustancias. Aunque los padres influyen en el consumo de sustancias de abuso, la influencia de hermanos, compañeros y amigos es mayor. De acuerdo con las características de socialización, el consumo de sustancias por parte de pares y compañeros puede aproximar a los adolescentes al inicio del consumo de sustancias.³⁰

La asociación con cierto tipo de pares y compañeros representa un fenómeno diferente a la presión social, porque la presión social refleja un acto pasivo e inocente de experimentar y consumir sustancias de abuso, mientras que la asociación representa un agente participativamente activo, que ayuda a formar normas de comportamiento dentro de ese grupo social, decidiendo si se consume la sustancia y las cir-



cunstancias de consumo. El adolescente actúa voluntariamente para identificarse y ser parte de la asociación.³¹

La activación de diferentes circuitos neuronales relacionados con el sistema de recompensa ante la existencia de pares explica el hecho de que varias conductas de riesgo se den en ese contexto.¹⁴

Etapas del consumo de sustancias de abuso

De acuerdo con Wolraich, Felice y Drotar,³² el consumo de sustancias en los adolescentes evoluciona en diferentes etapas, inicia desde el no consumo, pasa por el consumo experimental, consumo habitual, consumo nocivo hasta la dependencia. Para los profesionales de la salud es muy importante tener en claro estos conceptos progresivos para el diagnóstico y tratamiento adecuados; de lo contrario, se corre el riesgo de minimizar o magnificar la conducta de consumo del adolescente.

Consumo experimental. Es el consumo inicial de sustancias que se desprende de la convivencia, presión de pares o ambas. Es frecuente que en esta etapa las sustancias produzcan sensaciones leves de euforia y estabilización del estado de ánimo basal no problemático. Sin embargo, la experimentación puede ser una actividad peligrosa para los adolescentes porque ellos no tienen la experiencia suficiente para conocer sus propios límites o “dosis seguras” de alcohol o drogas. Es así que, bajo la presión y motivación del grupo de pares, pueden consumir rápidamente hasta alcanzar cantidades tóxicas sin darse cuenta del peligro potencial.³²

Consumo habitual (no problemático). Se caracteriza por consumo intermitente de alcohol y tabaco sin consecuencias negativas. En los bebedores adultos, esto puede entenderse como consumo social; sin embargo, este término es

engañoso si se aplica al consumo en la adolescencia, porque los adolescentes legalmente no podrían consumir ningún tipo de sustancia. Asimismo, el consumo en la adolescencia generalmente es de tipo episódico, explosivo y excesivo por ocasión.³²

Consumo nocivo. Es cuando ocurren consecuencias adversas como resultado del consumo y el individuo puede no reconocer que existe una relación de causalidad. Los problemas relacionados con el consumo de sustancias pueden incluir el fracaso escolar, detenciones, suspensiones, conflictos con familiares y amigos, accidentes de vehículos de motor, lesiones, agresiones físicas, sexuales o ambas, problemas legales, entre otros. En la etapa de *consumo nocivo*, las sustancias inducen euforia acompañada o no por síntomas afectivos, ansiosos (o ambos) basales. También se incrementa el patrón de consumo, la frecuencia y la variedad de sustancias que se consumen. Sin embargo, es posible que la persona pueda ser capaz de reducir o abandonar abruptamente su consumo por sí sola o con apoyo profesional ambulatorio.³²

Dependencia. En esta etapa sobreviene un patrón de consumo desadaptativo, continuo y prolongado, que se representa por un grupo de síntomas psicológicos (conductuales, emocionales y cognitivos) y fisiológicos. Éstos indican que el individuo continúa consumiendo a pesar de la aparición de problemas biopsicosociales significativos relacionados, incremento del consumo (tolerancia) y la aparición de sensaciones de malestar al intentar abandonarla (síndrome de abstinencia).³²

Diagnóstico, evaluación y referencia

Varios factores influyen en la evaluación e identificación del diagnóstico de los trastornos por consumo de sustancias, estos factores incluyen: el entorno clínico, el estilo de entrevistar, la acti-

tud del médico, características como la etapa de motivación al cambio del paciente, la existencia de síntomas psiquiátricos comórbidos, así como estado en relación con el trastorno por consumo de sustancias en el que se encuentre el paciente (intoxicación actual, síndrome de abstinencia, abstinencia temprana, abstinencia sostenida o recaída).

Una vez establecida la evolución del consumo de sustancias de abuso, es necesario especificar la diferencia con los criterios diagnósticos de los trastornos por consumo de sustancias, según lo establece la quinta versión del Manual Estadístico y Diagnóstico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-5).³³

El DSM-5 establece que entre los trastornos por consumo de sustancias se contemplan 10 grupos diferentes de sustancias de abuso que incluyen: alcohol, cafeína, cannabis, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos; estimulantes, tabaco y otras sustancias.³³ El mecanismo en común de éstas consiste en la activación de los sistemas de recompensa cerebrales al ser consumidas en exceso. Aunque cada una de ellas tiene un mecanismo farmacológico específico, el resultado de esta activación es una sensación de placer, que produce un efecto tan intenso que pueden descuidarse las actividades cotidianas del individuo. Las personas con alteraciones en los mecanismos inhibitorios cerebrales tienen autocontrol deficiente y especial predisposición para padecer trastornos por consumo de sustancias, como es el caso de los adolescentes.²⁴

Los criterios diagnósticos de los trastornos por consumo de sustancias según el DSM-5 se fundamentan en patrones de comportamiento psicopatológico producto del consumo de sustancias, situación que repercute sistémicamente en el individuo. Los criterios diagnósticos de los trastornos por consumo de sustancias pueden ser

catalogados en los siguientes componentes: deterioro en el control del consumo de la sustancia (criterios 1 a 4), deterioro de las interacciones sociales (criterios 5 a 7), riesgo físico y psicológico derivado del consumo (criterios 8 y 9) y criterios farmacológicos (criterios 10 y 11).³³ **Cuadro 1**

De acuerdo con la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias de Estados Unidos,¹¹ la evaluación cuidadosa y precisa repercute directamente en el establecimiento del diagnóstico y éste en la toma de decisiones para la referencia al tratamiento.

Todo profesional de la salud debe considerar las siguientes metas para evaluar a los pacientes con trastornos por consumo de sustancias:

- Examinar el estado general de salud del paciente, así como la existencia de enfermedades médicas concomitantes.
- Examinar la comorbilidad psiquiátrica pasada y actual.
- Identificar la existencia de la etapa evolutiva del consumo de sustancias de abuso.
- Evaluar conductas sexuales de riesgo.
- Evaluar conductas de consumo intravenoso.
- Examinar otras enfermedades, como VIH, VHB, VHC y otras enfermedades infecciosas.
- Evaluar la conciencia de enfermedad y motivación al cambio.
- Determinar el funcionamiento psicosocial y el deterioro funcional.
- Identificar fortalezas y soportes.
- Identificar la necesidad de soportes culturales y lingüísticos.
- Identificar problemas dominantes.



Cuadro 1. Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias³⁴

Un modelo problemático de consumo de la sustancia que provoca deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta por al menos dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de la sustancia.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.
4. Anhelo o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia.
5. Consumo recurrente de la sustancia que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de la sustancia a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de la sustancia provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de la sustancia a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por la misma.
10. Tolerancia definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de la sustancia.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Existencia de síndrome de abstinencia característico de la sustancia.
 - b. Se consume la sustancia (o alguna sustancia muy similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

- Proponer un plan de tratamiento o referencia al mismo.

Reportes públicos internacionales estiman que las salas de emergencia reciben anualmente cerca de 2 millones de ingresos que están relacionados con el consumo de sustancias de abuso.¹¹ Esta demanda de servicios requiere que el personal médico evalúe rápida y eficazmente el consumo de sustancias de los pacientes ingresados por urgencias; no obstante, la evaluación de los pacientes consumidores de sustancias requiere un conjunto de conocimientos, habilidades y actitudes que la gran mayoría de los profesionales de la salud no tienen. Los adolescentes deben ser abordados de manera prudente y cautelosa, con el objetivo de crear una relación de confianza, reconocer la autonomía del adolescente y utilizar estrategias alentadoras para convencer al paciente y sus familiares, evitando prejuicios y comentarios desde una posición que el paciente pueda percibir como de poder.

Deben cumplirse ciertos objetivos durante la evaluación inicial de un adolescente, entre ellos, asegurar el desarrollo apropiado, promover el adecuado estado de salud, identificar situaciones de peligro e intervenir tempranamente en caso de encontrar alguna anomalía.

Ante tal demanda de atención de estos pacientes en diversas unidades hospitalarias y la poca disponibilidad de recursos humanos especializados, distintos organismos de salud y grupos de investigación han implementado algoritmos de intervención para ser utilizados por personal de salud no especializado que requiere un breve adiestramiento que los capacite para elaborar una evaluación rápida (tamizaje), una intervención breve y una referencia a tratamientos indicados para adolescentes y jóvenes consumidores de sustancias. A estos algoritmos de intervención se les conoce como SBIRT (*Screening, Brief Intervention, Reference to Treatment*).^{33,35,36}

Los objetivos de este algoritmo son:

- Identificar a los adolescentes y jóvenes que comienzan a experimentar con sustancias.
- Estratificar el riesgo que tienen los adolescentes y jóvenes de padecer un trastorno por consumo de sustancias.
- Dar orientación psicológica breve a adolescentes y jóvenes en riesgo alto.
- Referir a los pacientes a los niveles de atención apropiados.

El algoritmo SBIRT consiste en una serie de pruebas de tamizaje que evalúan la presencia, frecuencia y cantidad de consumo de sustancias, efectos adversos y las situaciones específicas asociadas con el consumo.³⁴

El algoritmo SBIRT utiliza para la evaluación rápida escalas de autorreporte, éstas tienen el objetivo de evaluar el consumo específico de sustancias. Existe una diversidad de escalas disponibles para realizar esta tarea. Entre las utilizadas están: CRAFFT,³⁷ AUDIT,^{16,38} POSIT,³³ CAD-20,³⁹ BEDA⁴⁰ y ASSIST.⁴¹ **Cuadro 2**

La prueba CRAFFT es una prueba de cribado para identificar el abuso de sustancias especialmente útil en adolescentes para evaluar el consumo de alcohol y otras drogas.^{37,47} Se propone la prueba CRAFFT como una adecuada evaluación inicial porque se trata de una prueba breve y de rápida aplicación, que se compone de seis preguntas de respuesta sí o no (**Cuadro 3**), en la que dos o más respuestas afirmativas indican la posibilidad de abuso de sustancias.^{33,37} Al considerar otros exámenes, CRAFFT puede llegar a ser el más sensible³⁵ (lo que evitaría el diagnóstico erróneo o algún falso negativo), tiene nemotecnia conveniente y requiere sólo uno o dos minutos de aplicación. Sin embargo, debido a su especi-

ficidad ligeramente menor respecto de las otras pruebas, se recomienda que a cada respuesta positiva se indague con más profundidad.

El objetivo de la aplicación de una prueba de tamizaje es el seguimiento y estudio complementario de la enfermedad, ya sea por parte del médico o por el personal de apoyo de enfermería, psicología o ambos. Una prueba positiva no establece el diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias. Si el médico detectara riesgo de daño al paciente, deben usarse técnicas para facilitar el compromiso con el adolescente para evitar comportamientos de riesgo y futuro consumo de sustancias. El médico debe realizar una entrevista subsecuente con el fin de reconocer patrones de consumo de sustancias o referir con un experto en adicciones y salud mental (psiquiatra o psicólogo clínico), quien oriente al paciente a una mejor toma de decisiones o establecer un tratamiento integral, si lo cree necesario. En este caso, debe romperse el acuerdo de confidencialidad porque los padres deben estar enterados de un plan de seguridad y del siguiente paso médico.^{48,49}

Una vez que el paciente ha sido evaluado, recibe retroalimentación que busca incrementar su motivación para tomar decisiones saludables respecto de las conductas de riesgo reportadas. Se considera de bajo riesgo a los pacientes que nunca han consumido sustancias y que no han conducido un automóvil bajo el efecto de las mismas; éstos deben ser alentados por sus decisiones saludables. Asimismo, los sujetos en riesgo moderado son los que reportan haber consumido alcohol u otras sustancias, pero con tamizaje negativo; en estos pacientes la intervención consiste en dar información de los efectos adversos del consumo de sustancias y se recomienda asertivamente la interrupción del consumo, reconociendo las fortalezas y atributos positivos personales y familiares, respetando la autonomía de estos pacientes.

**Cuadro 2.** Escalas para la evaluación rápida del consumo de sustancias de abuso

Instrumento	Población	Año	País	Validación en México	Objetivo	Formato	Tiempo de aplicación
<i>Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers</i> (POSIT)	Adolescentes	1991	Estados Unidos	Latimer y col., 2004 ⁴²	Tamizaje de uso de múltiples sustancias	Autorreporte, 139 ítems	20 a 25 minutos
<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i> (AUDIT)	Adolescentes y adultos	1995	Estados Unidos	Medina-Mora & Carreño, 1998 ⁴³	Tamizaje de consumo de múltiples sustancias	Autorreporte, 10 ítems	1 a 4 minutos
Consumo de Abuso de Drogas (CAD-20)	Adolescentes y adultos	1982	Estados Unidos	Villalobos-Gallegos y col., 2016 ⁴⁴	Tamizaje de dependencia a drogas	Autorreporte, 10 y 20 ítems	5 a 10 minutos
Breve Escala de Dependencia al Alcohol (BEDA)	Adolescentes y adultos	1983	Estados Unidos	Pérez-López y col., 2015 ⁴⁵	Tamizaje de dependencia a alcohol	Autorreporte, 12 y 15 ítems	5 minutos
<i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i> (ASSIST)	Adultos	2002	Internacional	Tiburcio y col., 2016 ⁴⁶	Tamizaje de consumo de múltiples sustancias	Autorreporte, 8 ítems	5 a 10 minutos

Cuadro 3. Prueba CRAFFT⁴⁷

C	¿Alguna vez has abordado un automóvil (Car) manejado por alguna persona que estuviera intoxicada o que estuviera consumiendo alcohol o drogas?	Sí/No
R	¿Alguna vez has consumido alcohol o drogas para relajarte (Relax) o sentirte mejor contigo mismo/a?	Sí/No
A	¿Alguna vez has consumido alcohol o drogas por tu cuenta, mientras estuvieras solo/a (Alone)?	Sí/No
F	¿Alguna vez has olvidado (Forget) cosas que has hecho mientras consumías alcohol o drogas?	Sí/No
F	¿Alguna vez tu familia o amigos (Family and Friends) te han dicho que deberías disminuir tu consumo de alcohol o drogas?	Sí/No
T	¿Alguna vez te has metido en problemas (Trouble) mientras consumías alcohol o drogas?	Sí/No

Por último, los adolescentes con tamizaje positivo con riesgo alto de padecer trastornos por consumo de sustancias necesitan una evaluación más detallada para identificar los factores de mayor riesgo. Por tanto, se les debe referir a servicios especializados para continuar la evaluación e ingresar a tratamientos específicos.^{36,49}

Consideraciones generales de tratamiento

Los trastornos por consumo de sustancias son una enfermedad crónica y, por tanto, requieren un tratamiento a largo plazo. En los pacientes en los que las pruebas de tamizaje son positivas

y que además tienen alto riesgo, es indispensable que sean referidos con profesionales experimentados para su correcta evaluación y atención.

En función de que los trastornos por consumo de sustancias tienen una lógica multifactorial y afectan diversos aspectos de la vida, el tratamiento de esta enfermedad es un reto. Éste debe enfocarse en ayudar a los adolescentes a dejar de consumir sustancias y a mantener un estilo de vida libre de las mismas, logrando un funcionamiento productivo dentro de la familia y la sociedad. El tratamiento debe tener en consideración la edad,

sexo, estrato socioeconómico, trasfondo cultural y buena disponibilidad al cambio.

Los programas efectivos de tratamiento para el consumo nocivo y la dependencia a sustancias incorporan múltiples componentes, cada uno dirigido a un aspecto particular de la enfermedad y sus consecuencias. El esfuerzo de investigadores y clínicos ha dado como resultado una variedad de enfoques efectivos para el tratamiento, como terapia cognitivo conductual, terapia familiar, terapia de grupo combinada con consejería breve, entrevista motivacional o terapia psicoeducativa.⁵⁰ Como parte del tratamiento, deben cubrirse aspectos como estrategias de moderación, comparación y beneficio de un consumo moderado, retroalimentación acerca de los riesgos y consecuencias de un consumo desmedido de alcohol o tabaco.

Sin embargo, a pesar de la evidencia científica que establece la eficacia del tratamiento contra el consumo de sustancias, muchas personas creen que el tratamiento no es efectivo. En parte, esto sucede porque existen expectativas irreales. Muchas personas comparan a los trastornos por consumo de sustancias con el “consumo de drogas” y, por tanto, esperan que los trastornos por consumo de sustancias se curen rápidamente; de lo contrario, el tratamiento se considera un fracaso. En realidad, como los trastornos por consumo de sustancias son un trastorno crónico, la meta principal de la abstinencia a largo plazo frecuentemente requiere rondas sostenidas y repetidas de tratamiento. Claro que no todos los tratamientos contra los trastornos por consumo de sustancias son igual de efectivos. Los resultados de investigaciones también revelan una serie de principios que caracterizan los tratamientos más efectivos (**Cuadro 4**).⁵¹

Por último, existen diversas barreras asociadas con el acceso de tratamiento especializado, atribuibles a factores socioculturales que estigmatizan

Cuadro 4. Principios del tratamiento efectivo de los trastornos por consumo de sustancias según el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos (NIDA)

1. No hay un solo tratamiento que sea apropiado para todos los pacientes.
2. El tratamiento debe estar fácilmente disponible en todo momento.
3. El tratamiento efectivo debe abarcar las múltiples necesidades del paciente, no solamente su consumo de sustancias.
4. El plan de tratamiento del paciente debe ser continuamente evaluado y, de ser el caso, modificado para asegurar que el plan se mantenga a la par con los cambios en las necesidades del paciente.
5. Para que el tratamiento sea efectivo, es esencial que el paciente lo continúe durante un periodo adecuado.
6. La orientación psicológica individual, de grupo o ambas y otros tipos de terapias de comportamiento constituyen componentes medulares del tratamiento efectivo de los trastornos por consumo de sustancias.
7. Para muchos pacientes, los medicamentos forman un elemento importante del tratamiento, especialmente cuando se combinan con los diferentes tipos de orientación psicológica.
8. En el caso de los pacientes con comorbilidad psiquiátrica, ésta debe tratarse de manera integrada.
9. La desintoxicación es solamente la primera etapa del tratamiento contra los trastornos por consumo de sustancias y, por sí misma, hace poco para cambiar el consumo de sustancias a largo plazo.
10. El tratamiento no tiene que ser voluntario para ser efectivo.
11. El posible consumo de sustancias durante el tratamiento debe ser constantemente supervisado.
12. Los programas de tratamiento deben incluir exámenes de VIH, VHC y VHB, así como de otras enfermedades infecciosas, conjuntamente con el tratamiento necesario para ayudar a los pacientes a modificar o cambiar los comportamientos que los ponen a ellos o a otros en riesgo de ser infectados.
13. La recuperación de los trastornos por consumo de sustancias puede ser un proceso a largo plazo y frecuentemente requiere múltiples rondas de tratamiento.

y repercuten de manera negativa en la búsqueda de atención, así como otras barreras internas (personales) o externas (del entorno) que retrasan o impiden la obtención del tratamiento. Según la bibliografía, las principales barreras al tratamiento en salud mental son: creencias ante la efectividad de los tratamientos disponibles; disponibilidad limitada de servicios adecuados para las mujeres y otras poblaciones específicas, como adolescentes,



población rural o indígena y niños en situación de calle; recursos limitados de los pacientes para acceder o completar tratamiento y dificultad de acceso por ubicación de centros de tratamiento, así como la falta de personal capacitado.⁵²

La elevada prevalencia de adolescentes y jóvenes consumidores de sustancias de abuso repercute directamente en la cobertura de los servicios sanitarios para el tratamiento de esta población, de ahí que los retos del tratamiento no sean tarea fácil.

CONCLUSIONES

El consumo de sustancias en adolescentes es un problema de salud con gran efecto en el desarrollo biopsicosocial del adolescente. El clínico debe estar sensibilizado e informado del riesgo que corren los adolescentes al ser un grupo neurobiológicamente vulnerable, con riesgo de iniciar el consumo de sustancias de abuso que puede tener como desenlace un trastorno por consumo de sustancias. Por lo anterior, al evaluar a un adolescente, es fundamental reconocer los factores de riesgo presentes, la etapa evolutiva del consumo en la que se encuentra, las herramientas para el abordaje adecuado e integral y, en caso de estar indicado, la importancia de una referencia oportuna con un especialista familiarizado con esta enfermedad.

También es pertinente mencionar la estigmatización de los adolescentes que consumen sustancias o con un trastorno por consumo de sustancias, lo que constituye un impedimento importante para que éstos tengan acceso al tratamiento adecuado. El papel del médico y el de la sociedad son fundamentales para eliminar estos impedimentos difundiendo el conocimiento acerca de esta enfermedad, haciendo conciencia de su repercusión e implementando medidas de prevención en una etapa especialmente vulnerable, como la adolescencia.

REFERENCIAS

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382(9904):1575-1586. doi:10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
2. Erskine HE, Mof TE, Copeland WE, Costello EJ, et al. A heavy burden on young minds: the global burden of mental and substance use disorders in children and youth. *Psychol Med* 2015 May;45(7):1551-63. doi:10.1017/S0033291714002888.
3. Medina-Mora M, Tapia C, Rascón M, Solache G, Otero B, Lazzano G. Epidemiologic status of drug abuse in Mexico. *Bull Pan Am Heal Organ* 1990;24(1):1-11.
4. Medina-Mora ME, et al. Consumo de drogas entre adolescentes: resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, 1998. *Salud Púb Méx* 2003;45(1):516-525. doi:10.1590/S0036-36342003000700005.
5. Villatoro J, Medina-Mora ME, Cravioto P, et al. Uso y abuso de drogas en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 2002. In: CONADIC, ed. *Observatorio Mexicano En Tabaco, Alcohol Y Otras Drogas*. México: Secretaría de Salud; 2003;71-84.
6. Borges G, Medina-Mora ME, Wang PS, Lara C, Berglund P, Walters E. Treatment and adequacy of treatment of mental disorders among respondents to the Mexico National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatr* 2006;163(8):1371-1378. doi:10.1176/appi.ajp.163.8.1371.
7. Secretaría de Salud, Centro Nacional para la Prevención de las Adicciones, Adicciones CNC, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Psiquiatría. *Encuesta Nacional de Adicciones 2011*. México: Secretaría de Salud; 2012.
8. Medina-Mora ME, Real T, Villatoro J, Natera G. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos? *Salud Púb Méx* 2013;55(1):67-73. doi:10.1590/S0036-36342013000100010.
9. Benjet C, Hernández-Montoya D, Borges G, Méndez E. Youth who neither study nor work: Mental health, education and employment. *Salud Púb Méx* 2012;54(4).
10. Benjet C, Medina-Mora ME, Borges G, Zambrano J, Aguilar-Gaxiola S. Youth mental health in a populous city of the developing world: Results from the Mexican Adolescent Mental Health Survey. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(4):386-395.
11. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings. 2010;1:1-97. http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_nat_drug_use_survey.pdf. Accessed August 18, 2017.
12. National Center on Addiction and Substance Abuse at CU. Adolescent Substance Use: America's #1 Public Health Problem; 2011. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=eric&AN=ED521379&lang=ja&site=ehost-live>.
13. Medina-Mora ME, Benjet C, Borges G, et al. Diferencias de

- sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Ment* 2009;32(2):155-163.
14. Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Dev Rev* 2008;28(1):78-106. doi:10.1016/j.dr.2007.08.002.
 15. Kelley AE, Schochet T, Landry CF. Risk taking and novelty seeking in adolescence: Introduction to part I. In: *Ann N Y Acad Sci Vol 1021*; 2004:27-32. doi:10.1196/annals.1308.003.
 16. American Academy of Pediatrics. Indications for management and referral of patients involved in substance abuse (American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse). *Pediatrics* 2000;106:143-148.
 17. Sussman S, Skara S, Ames SL. Substance abuse among adolescents. *Subst Use Misuse* 2008;43(12/13):1802-1828. doi:10.1016/j.admecli.2006.03.001.
 18. Wang J-C, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13(143):241-261. doi:10.1146/annurev-genom-090711-163844.
 19. Uhl GR. Molecular genetics of addiction vulnerability. *NeuroRx* 2006;3(3):295-301. doi:10.1016/j.nurx.2006.05.006.
 20. Li CY, Mao X, Wei L. Genes and (common) pathways underlying drug addiction. *PLoS Comput Biol* 2008;4(1):0028-0034. doi:10.1371/journal.pcbi.0040002.
 21. Hiroi N, Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol Psychiatry* 2005;10(4):336-344. doi:10.1038/sj.mp.4001622.
 22. Kendler KS, Chen X, Dick D, et al. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci* 2012;15(2):181-189. doi:10.1038/nn.3018.
 23. Spear LP. Adolescent neurodevelopment. *J Adolesc Heal* 2013;52(2 suppl.2):S7-S13. doi:10.1016/j.jadohealth.2012.05.006.
 24. Schepis TS, Adinoff B, Rao U. Neurobiological processes in adolescent addictive disorders. *Am J Addict* 2008;17(1):6-23. doi:10.1080/10550490701756146.
 25. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clin EEG Neurosci* 2009;40(1):31-38. doi:10.1177/155005940904000110.
 26. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: Results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction* 2011;105(6):1117-1128. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.02902.x.Mental.
 27. Couwenbergh C, Van Den Brink W, Zwart K, Vreugdenhil C, et al. Comorbid psychopathology in adolescents and young adults treated for substance use disorders: A review. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2006;15(6):319-328. doi:10.1007/s00787-006-0535-6.
 28. Marín-Navarrete R, Benjet C, Borges G, et al. Comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos psiquiátricos en Centros Residenciales de Ayuda-Mutua para la Atención de las Adicciones. *Salud Ment* 2013;36(6):471-479. doi:10.17711/SM.0185-3325.2013.057.
 29. Allen M, Donohue WA, Griffin A, Ryan D, Turner MMM. Comparing the influence of parents and peers on the choice to use drugs: A meta-analytic summary of the literature. *Crim Justice Behav* 2003;30(2):163-186. doi:10.1177/0093854802251002.
 30. Cleveland MJ, Feinberg ME, Bontempo DE, Greenberg MT. The role of risk and protective factors in substance use across adolescence. *J Adolesc Health* 2008;43(2):157-164. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.01.015.
 31. Ongel Atar A, Yalcin O, Uygun E, Ciftci Demirci A, Erdogan A. The assessment of family functions, dyadic adjustment, and parental attitude in adolescents with substance use disorder. *Noropsikiyatri Ars* 2016;53(1):35-41. doi:10.5152/npa.2015.8750.
 32. Wolraich L. Diagnostic and Statistical Manual for Primary Care (DSM-PC) Child and Adolescent Version: Design, intent, and hopes for the future. *J Dev Behav Pediatr* 1997;18(3):171.
 33. Knight JR, Sherritt L, Harris SK, Gates EC, Chang G. Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: a comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE, and CRAFFT. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(1):67-73. doi:10.1097/01.ALC.0000046598.59317.3A.
 34. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
 35. Cook RL, Chung T, Kelly TM, Clark DB. Alcohol screening in young persons attending a sexually transmitted disease clinic: Comparison of AUDIT, CRAFFT, and CAGE instruments. *J Gen Intern Med* 2005;20(1):1-6. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.40052.x.
 36. Levy SJL, Williams JF. Substance use screening, brief intervention, and referral to treatment. *Pediatrics* 2016;138(1):1-168. doi:10.1542/peds.2016-1211.
 37. Ferrer Bosch N, Martínez Sánchez L, Trenchs Sainza de la Maza V. Utilidad de las técnicas de cribado de tóxicos en orina solicitadas desde el servicio de urgencias de un hospital pediátrico. *An Pediatr* 2017.
 38. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995;56(4):423-432. doi:10.15288/jsa.1995.56.423.
 39. Committee on Substance Abuse, Con S, Levy SJL, Kokotailo PK, et al. Substance use screening, brief intervention, and referral to treatment for pediatricians. *Pediatrics* 2011;128(5):e1330-40. doi:10.1542/peds.2011-1754.
 40. Winters KC, Kaminer Y. Screening and assessing adolescent substance use disorders in clinical populations. *J Am Acad*



- Child Adolesc Psychiatr 2008;47(7):740-744. doi:10.1097/CHI.0b013e31817395cf.
41. Ali R, Awwad E, Babor TF, et al. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Development, reliability and feasibility. *Addiction* 2002;97(9):1183-1194. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00185.x.
 42. Latimer WW, Brien MSO, Mcdouall J, et al. Screening for "substance abuse" among school-based youth in Mexico using the Problem Oriented Screening Instrument (POSIT) for Teenagers. 2004;6084 (August 2017). doi:10.1081/JA-120028492.
 43. Medina-Mora ME, Carreño S, De La Fuente J. Experience with the alcohol use disorders identification test (AUDIT) in Mexico. *Recent Dev Alcohol* 1998;14:383-396.
 44. Villalobos-Gallegos L, Marín-Navarrete R, Roncero C, González-Cantú H. Latent class profile of psychiatric symptoms and treatment utilization in a sample of patients with co-occurring disorders. *Rev Bras Psychiatr* 2016;(ahead):0-0. doi:10.1590/1516-4446-2016-1972.
 45. Pérez-López A, Villalobos-Gallegos L, Viveros C, Graue-Moreno J, Marín-Navarrete R. Three versions of the Short Alcohol Dependence Data Questionnaire (SADD) in Mexican population: a comparative analysis of psychometric properties and diagnostic accuracy. *Subst Use Misuse* 2015;38(4):281-286. doi:10.17711/SM.0185-3325.2015.038.
 46. Tiburcio Sainz M, Rosete-Mohedano MG, Natera G, Martínez N, Carreño S. Validity and reliability of the Alcohol, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in University Students. *Adicciones* 2016;28(19-27).
 47. Knight JR, Sherritt L, Shrier LA, et al. Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test Among Adolescent Clinic Patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(6):607. doi:10.1001/archpedi.156.6.607.
 48. Rahdert E. Problem oriented screening instrument for teenagers. In: National Institute on Drug Abuse, US Department of Health and Human Services, Alcohol, Drug Abuse and MHA, ed. *The Adolescent Assessment Referral System Manual*; 1991.
 49. Raistrick D, Dunbar G, Davidson R. Development of a questionnaire to measure alcohol dependence. *Br J Addict* 1983;78(1):89-95. doi:10.1111/j.1360-0443.1983.tb02484.x.
 50. Secretaría de Salud. Prevención, Detección y Consejería en Adicciones para Adolescentes y Adultos en el Primer Nivel de Atención. 2015. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/023_GPC_Adicciones1erNivel/SSA_023_08_EyR.pdf. Accessed August 18, 2017.
 51. National Institute on Drug Abuse. *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide*. (National Institute on Drug Abuse, ed.). Rockville: NIH; 1999.
 52. Marín-Navarrete R, Medina-Mora ME, Tena-Suck A. Addiction care in Mexico: a challenge for non-specialized health professionals. *Salud Mental* 2016;39(5):241-242. doi:10.1177/1557988314565812.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

Control

terapéutico de

Vértigo de origen vestibular

Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

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



Seguro y confiable
Vontrol no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®



Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿cuál es la relación?

José Armando Vázquez-Ávila,¹ Michael Zetina-Martínez,¹ Jesús Duarte-Mote²

Resumen

El ácido úrico es producto final del metabolismo de las purinas, transformadas finalmente a ácido úrico. No existe definición universal de hiperuricemia, en la práctica, el punto de corte es a partir de 6.8 mg/dL en plasma. Estudios experimentales han demostrado una correlación positiva lineal entre la presión arterial y las concentraciones de ácido úrico, así como disminución de las cifras tensionales al administrar tratamiento hipouricemiante con alopurinol. Se han identificado numerosos mecanismos a través de los cuales la hiperuricemia puede causar hipertensión: reducción de las concentraciones de óxido nítrico endotelial, estimulación de estrés oxidativo, expresión en las células de músculo liso del endotelio vascular de receptor URAT-1, activación del eje renina angiotensina, estimulación de la proliferación de músculo liso vascular, además, favorece la enfermedad microvascular renal. La evidencia reciente ha aportado nuevo conocimiento acerca de los múltiples mecanismos a través de los cuales el ácido úrico tendría un papel preponderante en la hipertensión arterial sistémica y en múltiples alteraciones metabólicas; sin embargo, hace falta desarrollar estudios clínicos a gran escala, bien diseñados, que comprueben de manera más contundente estas teorías, antes de considerar tratamientos enfocados en el manejo de la hiperuricemia asintomática en la práctica clínica diaria

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico; hiperuricemia; hipertensión; alopurinol.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):278-287.

Hyperuricemia and systemic arterial hypertension: what is the relationship?

José Armando Vázquez-Ávila,¹ Michael Zetina-Martínez,¹ Jesús Duarte-Mote²

Abstract

Uric acid is the end product of purine metabolism, ultimately converted to uric acid. There is no universal definition of hyperuricemia, in practice, the cutoff point is from 6.8mg/dL in plasma. The relationship between hyperuricemia and hypertension has been demonstrated in many experimental studies. Experimental studies have shown a linear

¹ Residente de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Estado de México. Universidad Autónoma del Estado de México.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Estado de México. Miembro del Consejo de Medicina Interna de México y del Colegio Americano de Médicos. Profesor titular de la especialidad en Medicina Interna, Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: 28 de agosto 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Dr. José Armando Vázquez Ávila
java_130@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vázquez-Ávila JA, Zetina-Martínez M, Duarte-Mote J. Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿cuál es la relación? Med Int Méx. 2018 mar;34(2):278-287.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1613>



positive correlation between blood pressure and uric acid levels, as well as a decrease in blood pressure figures with therapy with allopurinol. Numerous mechanisms have been identified through which hyperuricemia can cause hypertension: reduction of endothelial nitric oxide levels, stimulation of oxidative stress, expression in smooth muscle cells of the vascular endothelium of URAT-1 receptor, activation of the renin-angiotensin axis, stimulation of vascular smooth muscle proliferation also favors the development of renal microvascular disease. Recent evidence has provided new insight into the multiple mechanisms through which UA would play a major role both in systemic arterial hypertension and in multiple metabolic alterations; however, large-scale, well-designed clinical studies are needed, which prove more conclusively these theories, before considering therapies focused on the management of asymptomatic hyperuricemia in daily clinical practice

KEYWORDS: Uric acid; Hyperuricemia; Hypertension; Allopurinol.

ANTECEDENTES

En los últimos años, el tema de la influencia de la hiperuricemia en procesos patológicos ha sido foco importante de atención, así como objeto de ardua investigación médica. En la actualidad, se sabe que la hiperuricemia se asocia con condiciones tan relevantes como la enfermedad renal crónica y la hipertensión arterial, así como obesidad, resistencia a la insulina, hígado graso, etc. De forma clásica, la elevación del ácido úrico se había considerado secundaria a estas condiciones, solamente reflejando el aumento de la actividad URAT-1 en el caso de la hiperinsulinemia, o disminución de la eliminación en el caso de la enfermedad renal crónica, por mencionar ejemplos, lo que entonces sugería irrelevante la medición de las concentraciones de ácido úrico fuera del contexto de la artropatía gotosa. Hoy día sabemos, basados en evidencia múltiple y contundente, que la elevación de ácido úrico puede preceder a la hipertensión arterial, al síndrome metabólico y a la enfermedad renal crónica e, incluso, participar en su fisiopatolo-

gía y progresión, por lo que difícilmente podría seguirse considerando una alteración secundaria en todos los casos.

Historia

Carl Scheele, farmacéutico suizo, describió por primera vez al ácido úrico en 1776, presente en un cálculo vesical, originalmente lo nombró "cálculo de ácido", más tarde, un químico francés de apellido Fourcroy logró destilarlo a partir del ácido hidrocianico, lo llamó por primera vez "ácido úrico".^{1,2} Desde 1848 se conoce su participación en procesos patológicos, entonces se logró relacionar su presencia plasmática en pacientes con ataques agudos de gota.

Hoy día se reconoce la gran relevancia de la hiperuricemia en procesos patológicos, desde la artritis gotosa y la nefropatía por ácido úrico, hasta su probable participación, sugerida por múltiples estudios experimentales, en el curso de enfermedades, como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la progresión de la en-

fermedad renal crónica, así como un marcador de riesgo cardiovascular,⁵ además de otras afecciones, como obesidad, resistencia a la insulina, hígado graso, etc.¹¹

Resulta sumamente interesante que, contrario a lo que se ha pensado de manera clásica, que el ácido úrico es resultado de diversos procesos patológicos, los resultados de múltiples estudios realizados durante la última década encaminan esta teoría en dirección contraria: se ha comprobado que la elevación del ácido úrico precede a la hipertensión o al síndrome metabólico, lo que hace difícil continuar considerando la elevación de esta sustancia secundaria en todos los casos.¹¹

Homeostasia del ácido úrico

Como tal, el ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas, mismas que aunque se degradan prácticamente en todos los tejidos, son transformadas finalmente a ácido úrico por medio de la xantino oxidasa, principalmente en el hígado y los intestinos, además de en pequeña cantidad en tejidos periféricos, como el músculo, el endotelio y los riñones; a través de la inhibición de esta enzima fármacos como el alopurinol basan su mecanismo de acción.

El ácido úrico es un ácido débil diprótico (con dos protones disociables), con $pK_{a1} \approx 5.4$ y $pK_{a2} \approx 10.3$. A un pH fisiológico de 7.4, 99% de las moléculas de ácido úrico disocian un protón, por esto la mayor parte del ácido úrico está presente en el líquido extracelular en forma de urato monovalente, también conocido como hidrógeno de urato o urato ácido. En forma de anión divalente prácticamente no existe en el cuerpo humano, como consecuencia de su extremadamente alto Pk_2 , por ello, el término ácido úrico se usa para referirse a este urato monovalente en la bibliografía médica.⁹

A pesar de que el ácido úrico en condiciones fisiológicas está presente en su mayor parte como anión urato, a un pH entre 6 y 11, en orina hay más ácido úrico que urato.⁶ Como el ácido úrico es muy poco soluble en soluciones acuosas, el incremento del pH urinario aumenta su porcentaje de precipitación.¹⁰

La eliminación de ácido úrico depende, en gran medida, de una adecuada función renal, con una relación proporcional estrecha con el filtrado glomerular, porque se elimina hasta en 70% por esta vía, por lo que cuando el filtrado glomerular disminuye, las concentraciones de ácido úrico aumentan. Una tercera parte se elimina por las heces, a donde se secreta para sufrir posteriormente uricolisis bacteriana. Además, en presencia de estrés oxidativo, el ácido úrico puede metabolizarse a alantoína, parabanato y aloxano.

La mayor parte del ácido úrico plasmático (90%) es filtrado por el riñón y a nivel tubular proximal. De forma fisiológica, la membrana del túbulo proximal es impermeable al anión urato, en ausencia de transportadores específicos no puede ser reabsorbido. Es aquí donde interviene un complejo transportador que, pese a su amplio estudio, aún no ha sido posible entender por completo su funcionamiento y que debido a su eficiencia es responsable de las concentraciones elevadas de ácido úrico plasmático en el humano en comparación con otras especies; a este respecto se suma la ausencia de la enzima uricasa en el humano, que en otras especies se encarga de degradar el ácido úrico directamente⁷ y que es blanco de fármacos como la pegloticasa.⁸

A través del transportador aniónico URAT1, se reabsorbe 90% del ácido úrico, un transportador perteneciente a una muy estudiada superfamilia de transportadores de ácidos orgánicos. A este nivel los fármacos uricosúricos como probenecid y benzbromarona encuentran su sitio de acción.



Como ejemplo de este tipo de fármacos está losartán que, además de disminuir la expresión de este transportador, reduce su actividad, generando menor reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal renal. Estudios experimentales compararon el efecto de losartán con otros fármacos ARA II y encontraron que es el único con efecto significativo a este respecto y que dosis superiores a 50 mg/día no tienen mayor efecto uricosúrico.²³

Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica este transportador, como lo demuestra un estudio realizado en Japón, en cuyas familias se encontró aumento en la excreción renal de ácido úrico por esta vía. Ejemplo contrario son los polimorfismos descritos en familias alemanas, quienes tienen menor actividad de este transportador e hiperuricemia.

Recientemente se propuso GLUT9, un miembro de la familia de transportadores de glucosa, como regulador importante en la homeostasia del ácido úrico, se han encontrado en familias con polimorfismos hiperuricemias sintomáticas. En humanos, se expresa principalmente en la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal.⁴

Hiperuricemia: definición y epidemiología

No existe definición universal; sin embargo, en la práctica, la definición bioquímica de hiperuricemia encuentra su punto de corte a partir de 6.8 mg/dL en plasma, en este nivel inicia su solubilidad en agua, medido por métodos enzimáticos automatizados. Esta definición ha variado en distintos ensayos clínicos, que han definido como ácido úrico > 7 o 7.5 en hombres y > 6 o 6.5 en mujeres. Es de llamar la atención su gran frecuencia, pues se estima prevalencia de 13 a 21% de la población general, según el punto de corte y la definición operacional.

Causa de hiperuricemia

Por lo general, incluso en 90% de los casos, la hiperuricemia se debe a disminución de su excreción, el 10% restante corresponde a mecanismos de sobreproducción; con gran frecuencia se encuentra la participación de ambos procesos (**Cuadros 1 y 2**).

Cuadro 1. Causas de hiperuricemia por producción excesiva

<p>Trastornos metabólicos primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Carencia de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa Exceso de actividad de fosforribosil pirofosfato-sintetasa Carencia de glucosa-6-fosfatasa Carencia de fructuosa-1-fosfato-aldolasa <p>Causas secundarias</p> <p>Enfermedades clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastornos mielo y linfoproliferativos Obesidad Psoriasis Glucogenosis tipos III, V, VII <p>Fármacos y componentes dietéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Ácido nicotínico Extracto pancreático Fármacos citotóxicos Carne roja, vísceras, mariscos Bebidas alcohólicas (cerveza) Fructosa
--

Cuadro 2. Causas de hiperuricemia por disminución de la excreción de ácido úrico

<p>Enfermedades clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la tasa de filtrado glomerular Hipertensión Obesidad Acidosis sistémica Nefropatía hiperuricémica juvenil familiar Enfermedad renal quística medular Nefropatía por plomo <p>Fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos Etanol Salicilatos a dosis bajas Ciclosporina Tacrolimus Levodopa

Adaptado de la referencia 1.

Hiperuricemia e hipertensión

En múltiples estudios experimentales se ha demostrado la relación que existe entre la hiperuricemia y la hipertensión arterial. Como ejemplo, un metanálisis (**Figura 1**) que incluyó un total de 55,607 pacientes mostró que la hiperuricemia se asoció con mayor incidencia de hipertensión, RR 1.41, IC95%: 1.23-1.58.¹² Además, en otro ensayo clínico experimental se demostró que por cada mg/dL de incremento en el ácido úrico sérico se encontró RR de 1.35 (**Figura 1**) de incidencia de hipertensión (IC95%: 1.06-1.20), con resultados similares para otros factores de riesgo cardiovascular y pronóstico renal.¹³

Como respaldo de estos datos, otro metanálisis publicado en 2014, que incluyó 25 estudios con 97,824 pacientes, concluyó que la hiperuricemia se asoció con mayor incidencia de hipertensión, independientemente de ajustes de tasa, de datos categóricos o continuos, con aumento de una desviación estándar por cada incremento en 1 mg/dL en las concentraciones de ácido úrico (no ajustado: RR 1.73, IC95%: 1.46-2.06 para datos categóricos, RR 1.22, IC95%: 1.03-1.45 para incremento de una desviación estándar; ajustado: RR 1.48, IC95%: 1.33-1.65 para datos categóricos, RR 1.15, IC95%: 1.06, 1.26 para 1 mg/dL de incremento; $p < 0.001$).

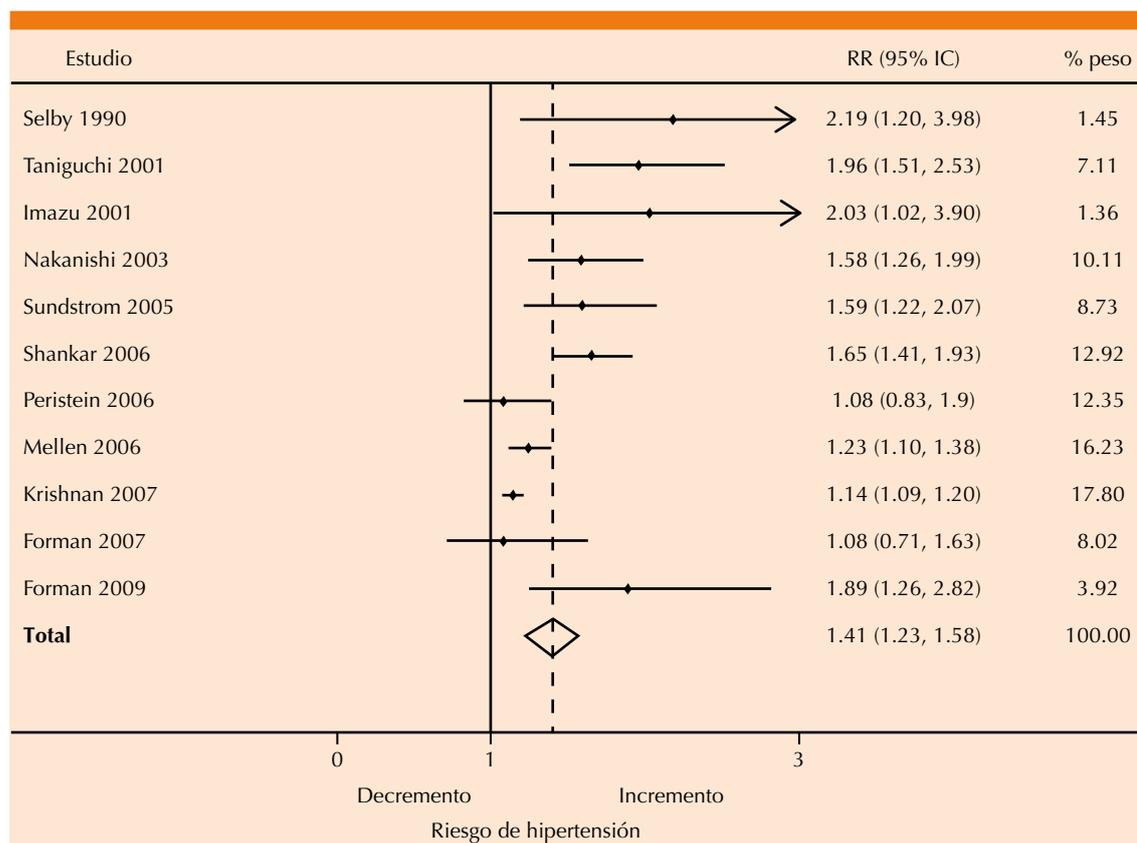


Figura 1. Adaptada de la referencia 12.

Estudios experimentales en modelos murinos demostraron una correlación positiva lineal entre la presión arterial y las concentraciones de ácido úrico (**Figura 2**), así como disminución en las cifras tensionales al administrar tratamiento hipouricemiante con alopurinol.¹³

Asimismo, se ha comprobado en adolescentes una fuerte asociación entre hiperuricemia e hipertensión arterial; ejemplo de ello, y quizá uno de los ensayos clínicos más relevantes respecto a este tema, es un estudio controlado, que incluyó a 125 pacientes, con edad promedio de 13 años, todos hipertensos, que encontró en los sujetos con hipertensión primaria concentraciones de ácido úrico mayores de 5.5 mg/dL, en contraste con los pacientes con hipertensión secundaria o normotensos, quienes tenían concentraciones por arriba de este corte en 30 y 0%, respectivamente.^{15,16}

Como seguimiento a estos resultados, los mismos autores realizaron un ensayo clínico en 2008 también en adolescentes y se demostró que el tratamiento con alopurinol y la disminución en las concentraciones de ácido úrico redujeron las cifras tensionales.¹⁷

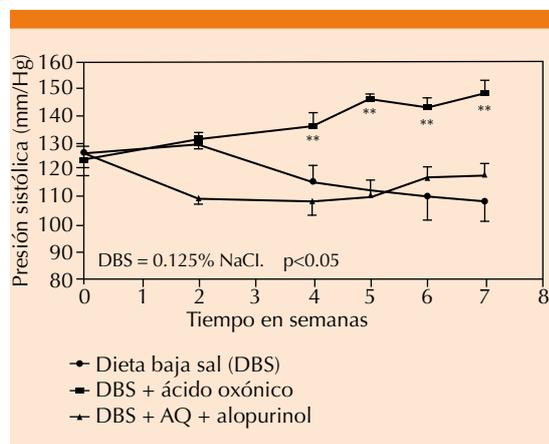


Figura 2. Adaptada de la referencia 13.

Otro estudio de gran trascendencia, similar, publicado en 2014, encontró beneficio al administrar alopurinol como tratamiento adjunto en pacientes hipertensos con hiperuricemia (> 5.5 mg/dL), sin encontrar efectos adversos. El estudio incluyó a 44 pacientes adolescentes, entre 12 y 19 años, con diagnóstico de hipertensión arterial esencial e hiperuricemia mayor a 5.5 mg/dL. Se comparó un grupo que recibió únicamente enalapril y otro que recibió alopurinol + enalapril, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento adjunto, con disminución de la presión arterial sistólica -4.1 y diastólica -2 (p 0.001 y 0.006, respectivamente), con seguimiento de únicamente ocho semanas (**Cuadro 3**).²²

Hiperuricemia y enfermedad renal

Lesión renal aguda

Se ha descrito la participación también del ácido úrico en la enfermedad renal crónica y en casos de lesión renal aguda. Ejemplo de esto último son estudios realizados en pacientes a quienes se les efectuó cirugía cardíaca, en los que se encontró que la hiperuricemia es un factor predictor prequirúrgico de lesión renal aguda, con correlación lineal positiva entre mayores concentraciones y mayor grado de lesión renal aguda, más días de hospitalización y de asistencia mecánica ventilatoria.¹⁸

Enfermedad renal crónica y trasplante

Respecto a la enfermedad renal crónica, se ha encontrado que las concentraciones elevadas de ácido úrico intervienen en la progresión de la enfermedad, así como también su disminución retrasa la progresión de la misma e inclusive algunos estudios han mostrado un pequeño aumento en el filtrado glomerular con la terapia con alopurinol.

Cuadro 3. Comparación de tratamiento con enalapril y tratamiento combinado

Parámetro	Tratamiento con enalapril (grupo 1, n = 20)	Tratamiento combinado (grupo 2, n = 24)	Valor p
Reducción en la presión arterial sistólica (mmHg) media (IC95%)	-2.1 a -6.7	-8.2 (-7.2 a -9.8)	0.001
Reducción en la presión arterial diastólica (mmHg) media (IC95%)	-1.1 a -2.2	-6.3 (-1.9 a -7.8)	0.006
Reducción en el ácido úrico sérico medio (IC95%)	-2.9 a -5.2	-5.1 (-4.8 a -6.7)	0.002

Tomado de la referencia 22.

En paciente diabéticos tipo 1, la hiperuricemia parece predecir la aparición de nefropatía diabética y la progresión de la enfermedad renal crónica. Los resultados de un estudio prospectivo observacional muestran que en el grupo de pacientes con mayores concentraciones de ácido úrico ubicados en el cuartil superior tuvieron en 22.3% microalbuminuria persistente como marcador de daño microvascular renal, comparado con 9.5% en los tres cuartiles inferiores, lo que confirma mediante un análisis multivariado al ácido úrico como factor independiente asociado con macroalbuminuria persistente: HR 2.37 (IC95%: 1.04-5.37).¹⁹⁻²¹ También se han realizado estudios experimentales prospectivos que evalúan el beneficio en cuanto a progresión de enfermedad renal crónica, lo que demuestra que el tratamiento hipouricemiente podría retrasar la progresión de la pérdida de filtrado glomerular.²⁷ En el ámbito de trasplante renal, se ha encontrado en estudios experimentales realizados en modelos murinos con trasplante renal que la hiperuricemia exacerba la nefropatía inducida por ciclosporina, por un mecanismo directo y no dependiente de depósito de cristales ni activación del sistema RAA.²⁸

Efectos fisiopatológicos de la hiperuricemia

Estudios experimentales identificaron numerosos mecanismos a través de los cuales la hiperuricemia puede causar hipertensión (**Cuadro 4**).

Cuadro 4. Efectos fisiopatológicos de la hiperuricemia en la aparición de hipertensión arterial

1. Reducción de las concentraciones de óxido nítrico endotelial
2. Estimulación de estrés oxidativo
3. Expresión de URAT-1 endotelial
4. Activación del eje renina-angiotensina
5. Induce hiperplasia de músculo liso vascular
6. Aparición de enfermedad microvascular renal

Reducción de las concentraciones de óxido nítrico endotelial

El mecanismo por el cual el ácido úrico disminuye las concentraciones de óxido nítrico en el endotelio vascular es un área de estudio intenso. Cultivos celulares han demostrado que el ácido úrico tiene la capacidad de interactuar con la célula endotelial logrando disminuir las concentraciones de óxido nítrico.²⁴ Las consecuencias de esta disminución de óxido nítrico son de cualquier forma más crónicas que inmediatas, tal como lo demuestra el hecho de que infusiones de uratos en humanos no causan disfunción endotelial de forma aguda.²⁵

Estimulación de estrés oxidativo

Se ha propuesto la hipótesis de que el ácido úrico tiene efecto proinflamatorio en el endotelio vascular, regulando a este nivel vías de proinflamación críticas. Estudios experimentales han demostrado



una acción proinflamatoria directa sobre las células del músculo liso vascular, incrementando la expresión de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1) y, además, con un comportamiento dosis y tiempo dependiente.¹⁶ Asimismo, el ácido úrico activa la transcripción de FNT K-b, proteína activadora tipo 1 y de moléculas de señalización de MAP-K, así como la expresión de ARNm de COX-2, generando un ambiente proinflamatorio, lo que sugiere que tiene un papel preponderante en los cambios vasculares asociados con hipertensión y enfermedad vascular.

Las células de músculo liso del endotelio vascular expresan receptor URAT-1

La homeostasia renal del ácido úrico es controlada en gran medida por URAT-1 (*SLC22A12*), un miembro de la superfamilia de transportadores de aniones orgánicos. Un estudio experimental demostró mediante PCR y Western blot la expresión de este transportador en músculo liso vascular aórtico. La expresión de URAT-1 se encontró en la membrana celular. La evidencia de la funcionalidad del URAT-1 a este nivel se demostró al encontrar que la captación de uratos fue inhibida de manera significativa en presencia de probenecid. En conclusión, la expresión de URAT-1 puede ser el mecanismo a través del cual el ácido úrico entra en las células del músculo liso vascular y determina su participación en el remodelado vascular y la enfermedad cardiovascular.²⁶

Activación del eje renina angiotensina

En el contexto de la relación entre la hiperuricemia, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, un estudio realizado en cultivos celulares de adipocitos demostró que la hiperuricemia provocaba sobrerregulación genómica del SRAA (AGT, ACE1, renina, AT1r, AT2r), y de la secreción de angiotensina II; además, se demostró que estos efectos podían ser prevenidos por la administración de inhibidores

del SRAA (captopril y losartán). Esto sugiere que este mecanismo podría ser una de las formas en que la hiperuricemia contribuye a la patogenia de enfermedad cardiovascular relacionada con la obesidad.³⁰

Perlstein y su grupo demostraron que existe asociación entre las concentraciones séricas de ácido úrico y el riesgo de hipertensión y nefropatía, mediante la medición de la respuesta renal a las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, mismos que tenían una correlación positiva lineal con las concentraciones de ácido úrico.³¹

El ácido úrico genera estimulación de la proliferación de músculo liso vascular

Estudios realizados en modelos murinos demostraron que el ácido úrico endotelial tiene comportamiento mitógeno, estimulando la síntesis de ADN en las células de músculo liso vascular, así como su crecimiento por vías específicas de señalización intracelulares; esto, además, con comportamiento dosis-dependiente.³² Un estudio realizado en 2008 respalda esta teoría al encontrar que el ácido úrico generaba proliferación del músculo liso vascular en cultivos celulares aórticos, encontrando, además, aumento en la expresión de endotelina-1 y especies reactivas de oxígeno, lo que podría dilucidar los principales mecanismos a través de los cuales la hiperuricemia genera la remodelación vascular asociada con hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

El ácido úrico promueve la aparición de enfermedad microvascular en el riñón

Modelos experimentales realizados en el Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez demostraron que la hiperuricemia induce disfunción endotelial y alteraciones hemodinámicas glomerulares;¹⁴ se sugiere que la disfunción endotelial conduce a vasoconstricción de la

arteriola eferente, con el consecuente daño arteriolar que perpetúa la hipertensión glomerular y, en consecuencia, se potencializa el riesgo de hipertensión y de daño renal progresivo.

Cuando la hiperuricemia se vuelve crónica, los cambios microvasculares e inflamatorios renales perpetúan una hipertensión sal-sensible, a pesar de que en este punto las concentraciones de ácido úrico sean corregidas.¹⁸ Otro ensayo clínico desarrollado en modelos murinos, a los que se indujo hiperuricemia, mostró que en ratas hiperuricémicas había mayor hipertrofia renal, así como mayor grado de glomerulosclerosis ($p \leq 0.05$) y fibrosis intersticial ($p < 0.05$). Los modelos murinos hiperuricémicos padecieron enfermedad renal vascular por estenosis de las arterias preglomerulares con proliferación de músculo liso. También se demostró que el tratamiento con alopurinol acompañado de reducción en las concentraciones de ácido úrico bloqueó los cambios renales funcionales e histológicos.²⁰

En los últimos años se ha demostrado en modelos experimentales que la hiperuricemia produce daño renal no relacionado con la precipitación de cristales de urato, por lo que el tratamiento de la misma, independientemente de la existencia de síntomas, sería benéfico.^{13,33}

En conjunto, las vías fisiopatológicas y mecanismos descritos sugieren que la hiperuricemia juega un papel muy importante en el riesgo cardiovascular y en la progresión o inicio de daño renal.

CONCLUSIONES

La evidencia reciente, en su mayor parte proveniente de los avances obtenidos a través de estudios experimentales, ha aportado nuevo conocimiento acerca de los múltiples posibles mecanismos a través de los cuales el ácido úrico

tendría un papel preponderante en la hipertensión arterial sistémica y en múltiples alteraciones metabólicas.

Es prometedor que, al tener en cuenta la estrecha relación entre la hiperuricemia y estos estados patológicos, sea factible considerar que las medidas hipouricemiantes puedan atenuar los efectos nocivos del ácido úrico, lo que favorecería a un gran grupo de pacientes al retrasar la aparición de hipertensión arterial esencial y mejorar el alcance de metas de presión arterial e incluso al retardar la progresión de la enfermedad renal crónica; además de que se han descrito las múltiples vías fisiopatológicas específicas que respaldarían esta teoría, ha sido posible demostrar, por lo menos en estudios experimentales, beneficios en cuanto al control de la presión arterial en modelos sometidos a tratamiento hipouricemiante con alopurinol; sin embargo, aún no hay suficiente evidencia en grupos de pacientes ni ensayos clínicos más allá de pequeños grupos muy específicos de pacientes con hipertensión.

A pesar de la existencia de evidencia que respalda el papel del ácido úrico en la aparición de estas enfermedades, hace falta desarrollar estudios clínicos a gran escala, bien diseñados, que prueben de manera más contundente estas teorías, antes de considerar tratamientos enfocados en el manejo de la hiperuricemia asintomática en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS

1. Cecil & Goldman. *Medicine*, 25ª Ed. Enfermedad por depósito de cristales, 2015 Cap. 281:1742.
2. McCrudden F. Uric acid: the chemistry, physiology and pathology of uric acid and the physiologically important purine bodies, with a discussion of the metabolism in gout. Paul Hoeber Medical Books; 1905.
3. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(36):15501-15506.



4. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:125-133.
5. Yan Miao SA, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan trial. *Hypertension J* 2012;1.
6. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A 'complexity' of urate transporters. *Kidney Int* 2010 Sep;78(5):446-452. [PubMed: 20613716]
7. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Nov;49(11):2010-15. [PubMed: 20627967]
8. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. 2012;64(10), October:1447-1461.
9. Bobulescu A, et al. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties ion. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012 November;19(6):358-371.
10. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62(3):971-979. [PubMed: 12164880]
11. Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin* 2015;31(Supl 2):3-7.
12. Wang J, Qin T, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259. eCollection 2014
13. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
14. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hiperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 Apr;292(4):F1238-44.
15. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-93.
16. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
17. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-32.
18. Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med* 2012;125:302 e309-317.
19. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58:1668-71.
20. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
21. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2008;295:F1134-41.
22. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension Farahnak Assadi. Published online: 13 December 2013. Italian Society of Nephrology 2013.
23. Wurzner G, Gerster JC, Chiolero A, Mallard M, Fallab Stubi CL. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid un hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001 Oct;19(10):1855-60.
24. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553-3562.
25. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SR. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart* 2004;90:155-159.
26. Price KL, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006 Jul;17(7):1791-5. Epub 2006 Jun 14.
27. Wang J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; December 1;9(12):e114259.
28. Mazzali M, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001 April 15;71(7):900-5.
29. Yui-Pong S. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;Vol 47, No 1 (January):51-59.
30. Jun-Xia Z, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. Springer, 2013.
31. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004;66:1465-70.
32. Rao GN, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991;266(13):8604-8608.
33. Chao HH, et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008 Nov;29(11):1301-12.

**Asociación
Innovadora
y Patentada**

**ÚNICA
EN EL MUNDO**



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

Esmisen®

Fusión que restablece

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

**ACCIÓN
ANALGÉSICA**

**Ketorolaco
trometamina**

**ACCIÓN
ANTINEURÍTICA
vitaminas**

B1 **B6** **B12**

SINERGIA

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

Restaura la integridad de la neurona y regula el umbral de estimulación de los nociceptores periféricos^{1,2,3}

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

Dolor Posquirúrgico
Dorsalgias
Lumbalgia
Cervicalgia
Radiculitis

Neuropatías
Neuritis periférica
Neuralgias
Diabética
Posherpética

Eficacia terapéutica

en modelos experimentales y estudios clínicos en pacientes con

dolor de moderado a severo

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

90 años
Senosiain®



Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación

Miguel Ángel Sosa-Medellín,¹ José Antonio Luviano-García²

Resumen

La insuficiencia renal aguda se define como la pérdida de función del riñón ocasionada por diversas causas, desde la infección hasta la ingesta de fármacos, esta entidad sigue teniendo alta morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados críticos, el tratamiento de esta enfermedad va desde la propia protección renal hasta la sustitución artificial de las funciones del riñón lesionado; en la actualidad la terapia de reemplazo renal continua se ha utilizado como soporte renal, ofreciendo mayor estabilidad clínica a los pacientes más inestables, en esta revisión se comentan conceptos e indicaciones, así como el método de programación.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal aguda; terapia de reemplazo renal; sepsis; diálisis renal.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):288-298.

Continuous renal replacement therapy. Concepts, indications and basic aspects of its program.

Miguel Ángel Sosa-Medellín,¹ José Antonio Luviano-García²

Abstract

Acute renal failure, defined as the loss of kidney function caused by various causes, from infection to the intake of drugs, has still a high mortality in critical care units, the therapy of this disease is from its own protection to the artificial kidney replacement of injured kidney functions, currently the continuous renal replacement therapy has been used as a way of renal support, providing greater clinical stability in the most unstable patients, this review discusses concepts and indications, as well as the programming method.

KEYWORDS: Acute renal failure; Renal replacement therapy, Critical care units; Sepsis; Renal dialysis.

¹ Médico especialista en Medicina de Urgencias y especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Trauma Adultos, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 21, Monterrey, NL, IMSS.

² Maestría en Educación. Médico especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Jefe del Servicio de Áreas Críticas, Hospital Clínica Nova, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.

Recibido: 3 de octubre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dr. Miguel Ángel Sosa Medellín
drmiguelsoa221183@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sosa-Medellín MA, Luviano-García JA. Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):288-298.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1652>



ANTECEDENTES

La insuficiencia renal aguda se define como la disminución de la capacidad renal para llevar a cabo sus funciones, que puede tener aparición rápida. Esta disfunción ocasiona que se acumule agua, solutos y metabolitos tóxicos en el organismo. Esta alteración en el funcionamiento renal puede ocurrir con o sin lesión renal evidente o puede manifestarse como exacerbación en un paciente con una lesión previa.^{1,2}

La incidencia de insuficiencia renal aguda en los pacientes críticos varía entre 35 y 50%, los cuadros de sepsis son la principal causa de insuficiencia renal aguda en terapia intensiva, otras enfermedades pueden desencadenar un cuadro de insuficiencia renal aguda, como traumatismo, cirugías, cirugía cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunitarias, la ingesta de fármacos, etc.^{1,3,4}

La insuficiencia renal aguda se vincula con mayor mortalidad en terapia intensiva. En nuestro país encontramos los siguientes resultados publicados: en 2006 el trabajo de Moreno y colaboradores reportó mortalidad cercana a 50% cuando es concomitante con sepsis y Chávez en 2010, en un trabajo multicéntrico, reportó 72% de pacientes en terapia intensiva con insuficiencia renal aguda y su causa más frecuente fue la disfunción multiorgánica con 35%.^{2,5}

Los grupos de investigación de ADQUI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) trabajaron para obtener una clasificación y propusieron las escalas RIFLE y AKIN (**Cuadros 1 y 2**). Ambas clasificaciones se han comparado y los resultados en cuanto a mortalidad son similares entre ambos métodos y tienden a aumentar a medida que avanza la gravedad de la insuficiencia renal aguda. AKIN, a diferencia de RIFLE, requiere dos mediciones de creatinina en un lapso de 48 horas para

Cuadro 1. Escala RIFLE

RIFLE	Creatinina sérica (CR)	Diuresis
R (riesgo)	Incremento 1.5 veces la CR basal. FG disminuida > 25%	< 0.5 mL/kg/h por 6 horas
I (daño)	Incremento 2 veces la CR basal. FG disminuido > 50%	< 0.5 mL/kg/h por 12 horas
F (insuficiencia)	Incremento 3 veces la CR basal o CR > 4 mg/dL IRA sobre IRC. FG disminuido > 75%	< 0.3 mL/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas
L (pérdida)	Pérdida de la función renal > 4 semanas	
E (final)	Insuficiencia renal estadio terminal (> 3 meses).	

IRC: insuficiencia renal aguda; FG: filtrado glomerular.

Cuadro 2. Escala AKIN

AKIN	Creatinina sérica (CR)	Flujo urinario (FU)
1	Aumento de CR > 0.3 mg/dL o 1.5 a 2 veces de la concentración basal	< 0.5 mL/kg/h más de 6 horas
2	Aumento de CR > 2 a 3 veces de la concentración basal	< 0.5 mL/kg/h más de 2 horas
3	Aumento de CR > 3 veces de la concentración basal o CR \geq 4 mg/dL	< 0.3 mL/gk/h más de 24 horas o anuria de 12 horas.

Sólo debe tomarse un criterio (flujo urinario o creatinina sérica) para clasificar. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal se consideran categoría 3 independientemente de la etapa en que se inicie. Las etapas 1, 2 y 3 corresponden a las etapas R, I y F de RIFLE, respectivamente. Esta clasificación exige dos mediciones de creatinina separadas de 48 horas, el primer valor es el basal.

establecer el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.^{3,6}

El tratamiento de la insuficiencia renal aguda varía desde la protección renal hasta la terapia de reemplazo renal, actualmente en terapia intensiva se cuenta con la herramienta de terapia

de reemplazo renal continua, el objetivo de esta revisión fue reunir los conceptos, terminología, modalidades, sus principales indicaciones, así como aspectos básicos de su programación, para tratar de comprender y facilitar la prescripción de esta terapia.

Terapia de reemplazo renal continua: modalidades, conceptos y terminología

El término terapia de reemplazo renal continua se refiere a las terapias que purifican la sangre en forma extracorpórea, sustituyendo la función renal en forma continua durante las 24 horas del día, esta modalidad tuvo su inicio en 1977 por Kramer.⁷

A continuación mencionaremos algunos conceptos para entender con más facilidad la terapia de reemplazo renal continua.

Ultrafiltrado. Se llama así al fluido recogido en la bolsa distal al hemofiltro (**Figura 1**), es decir, la cantidad de agua eliminada del plasma circulante de la sangre; ésta forma parte del volumen de efluente. En algunos sitios se le conoce como extracción.

Líquido de diálisis o dializante. Fluido que se instala en contracorriente del filtro de la sangre.

Líquido efluente. Es la suma del líquido dializante más el ultrafiltrado (líquido que se colecta en bolsa distal o final).

Líquido de sustitución o de reinyección. Es el fluido que se instala antes del filtro o después de éste para reemplazar el volumen de ultrafiltrado.⁸

La terapia de reemplazo renal continua tiene cuatro modalidades que pueden usarse en diversas enfermedades y diversos escenarios clínicos: 1) ultrafiltración lenta continua, 2) hemofiltración venovenosa continua, 3) hemodiálisis

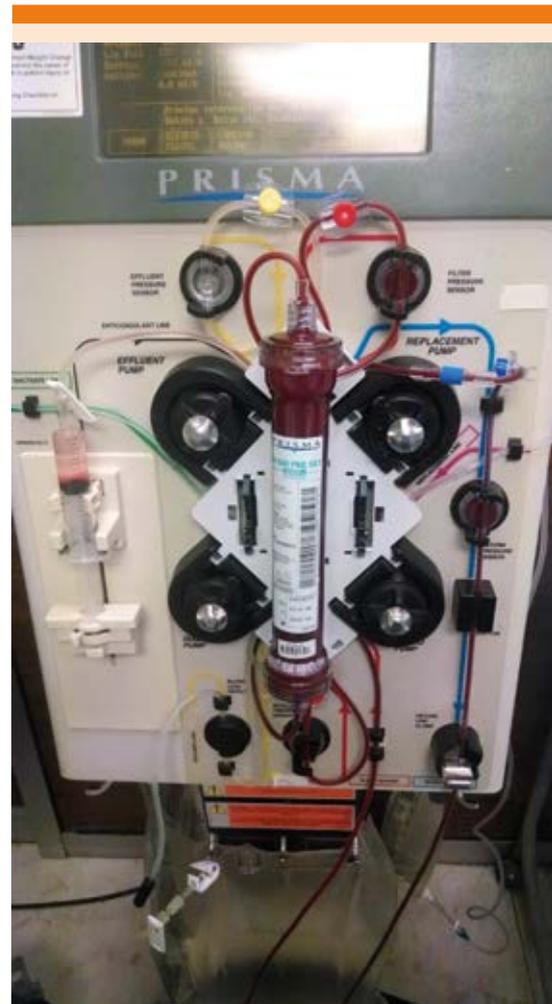


Figura 1. Equipo de terapia de reemplazo renal continua. La flecha amarilla muestra el hemofiltro, la flecha azul, el líquido de reinyección o de sustitución, la flecha verde, dónde se recoge el total de líquido efluente, la flecha negra, el líquido de diálisis.

venovenosa continua, 4) hemodiafiltración venovenosa continua.

Ultrafiltración lenta continua. En esta modalidad la principal utilidad reside en poder controlar el balance hídrico de los pacientes, como en la sobrecarga hídrica (insuficiencia cardiaca congestiva). En esta técnica no hay líquido de

sustitución ni reemplazo porque el objetivo primordial es retirar el exceso de volumen (**Figura 2**).⁹

Hemofiltración venovenosa continua. Esta modalidad consiste en hacer pasar el flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad hidráulica. El mecanismo que se utiliza es el convectivo. Es decir, se transporta agua y solutos a través de un filtro al ejercer una presión, que está dada por bomba de rodillos (circuito venovenoso). En esta variante de terapia el ultrafiltrado es mayor a las pérdidas del paciente, por tanto, se necesitará líquido de sustitución, por tanto, se necesitará líquido de sustitución (**Figura 3**).⁹

Hemodiálisis venovenosa continua. En esta modalidad se usa la difusión como principal fuente de mejora del fluido tratado, éste consiste en hacer pasar un flujo lento del dializante a contracorriente del flujo sanguíneo, consiguiendo así la difusión de moléculas de pequeño tamaño. En este método no se necesita de líquido de reinyección (**Figura 4**).⁹

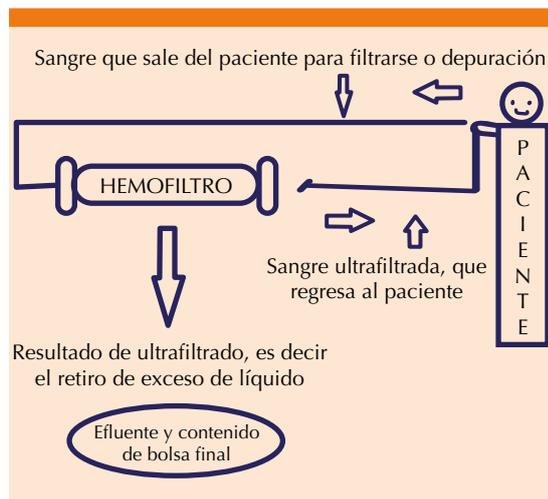


Figura 2. Ejemplo de funcionamiento de ultrafiltración lenta continua. El contenido a filtrar es la cantidad de sangre que comenzará a ser manejada para extraer líquido programado.

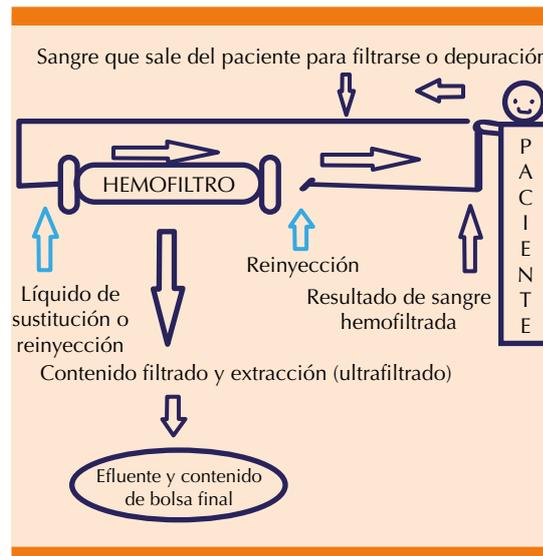


Figura 3. Ejemplo de funcionamiento de hemofiltración venovenosa continua. El líquido de sustitución o reinyección (flechas azules) puede usarse antes o después de filtro, lo que dependerá del equipo con el que se cuente, en este caso el efluente o líquido final será el ultrafiltrado.

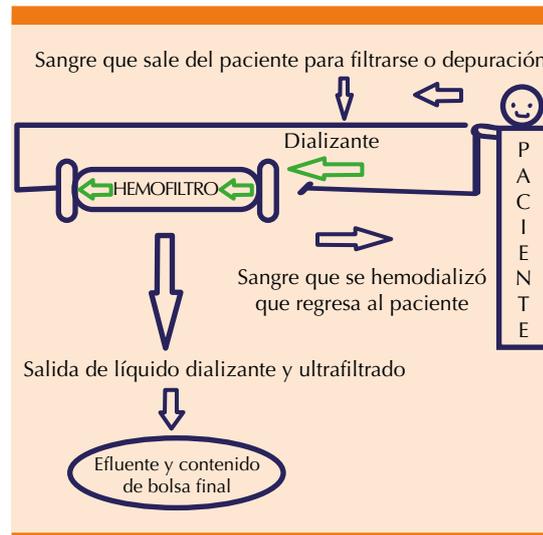


Figura 4. Ejemplo de hemodiálisis venovenosa continua. La flecha verde es el flujo del líquido dializante en contracorriente que permite la difusión de las moléculas, el efluente consiste en el líquido dializado y puede agregarse extracción o ultrafiltrado.

Hemodiafiltración venovenosa continua. Esta modalidad combina los beneficios de hemodiálisis venovenosa continua + hemofiltración venovenosa continua, es decir, se utilizan dos métodos de reemplazo renal, la convección y la difusión. Con esta combinación pueden eliminarse partículas de mayor peso molecular (> 1000 Da), como es el caso de insuficiencia renal inducida por trauma (rabdomiólisis). Al utilizar esta modalidad es necesaria la reinyección para conseguir el adecuado equilibrio de fluidos (**Figura 5**).^{9,10}

Indicaciones

La indicación del inicio de terapia de reemplazo renal continua no está del todo clara; la indicación precisa de este método es ante una situación clínica que requiere que se corrija el funcionamiento renal, por tanto, la decisión de en qué momento se iniciará será tomada por los médicos de terapia intensiva. Sin embargo,

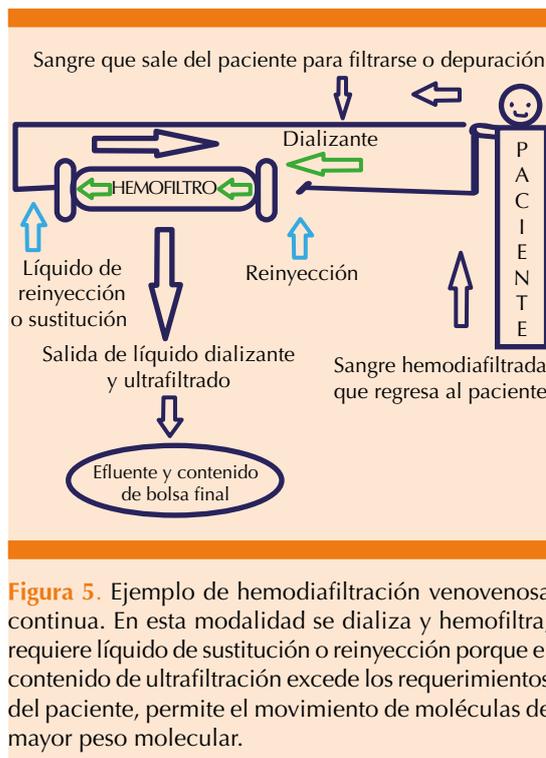


Figura 5. Ejemplo de hemodiafiltración venovenosa continua. En esta modalidad se dializa y hemofiltrar, requiere líquido de sustitución o reinyección porque el contenido de ultrafiltración excede los requerimientos del paciente, permite el movimiento de moléculas de mayor peso molecular.

en el trabajo que realizó Jung y colaboradores, donde se analizó el inicio temprano de la terapia de reemplazo renal continua, se encontró mayor beneficio al iniciar el procedimiento de manera temprana. Las indicaciones absolutas son: acidosis metabólica severa, sobrecarga hídrica resistente a diuréticos, intoxicaciones susceptibles de curarse, las alteraciones electrolíticas graves y que el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable. Al tomar en cuenta las escalas AKIN Y RIFLE, Canseco y su grupo, en 2010, iniciaron la terapia en estadio I y F de RIFLE, equivalente a los estadios 2 y 3 de la escala AKIN, se observó respuesta adecuada a la depuración y estabilidad clínica.^{6,8,11,12} En el **Cuadro 3** se muestran las indicaciones de la terapia de reemplazo renal continua.

Los beneficios adicionales que esta terapia ofrece es la posibilidad de mantener la eliminación de volumen y personalizar los líquidos de sustitución de acuerdo con el estado clínico del paciente y combinar los métodos de depuración, así como mantener mayor estabilidad hemodinámica por efectos clínicos y bioquímicos.^{6,8,13}

Cuadro 3. Indicaciones de terapia de reemplazo renal continua

Indicaciones	Comentario
Acidosis grave	Típicamente pH < 7.0
Uremia severa	Asociada con neuropatía, miopatía, encefalopatía o pericarditis
Hipervolemia	Edema pulmonar por congestión, edema abdominal asociado con oliguria o anuria
Hipercalemia y otros electrolitos	Generalmente potasio > 6.5 mmol/L, hipernatremia severa
Intoxicaciones	Procainamida, litio, fenformina, salicilatos, medio de contraste y resto de compuestos dializables
Rabdomiólisis	En pacientes con lesiones de aplastamiento, para prevenir complicaciones. Se puede barrer mioglobina
Sepsis	Mediadores inflamatorios



Accesos vasculares

El éxito de una buena terapia de reemplazo renal continua depende del éxito del funcionamiento del acceso venoso y del catéter que se elija, en los adultos se prefiere un catéter de doble lumen que mida 11-12 Fr para cada lumen. En nuestro centro de trabajo el más usado es el catéter Mahurkar. A diferencia de lo que se cree en algunos centros, de que el uso de un acceso subclavio es más seguro para canalizar un vaso donde se llevará a cabo una terapia de sustitución, debido a menos eventos de infecciones, alguna evidencia científica muestra que esta vía puede acarrear mayores complicaciones al momento de someter a un paciente a terapia de reemplazo renal continua, porque las complicaciones pueden ser trombosis y estenosis de ese vaso, además, las tasas de infecciones por accesos femorales se reportan bajas con cuidados de rutina de terapia intensiva, con aumento del riesgo en pacientes obesos. El acceso subclavio queda como última opción al momento de usar una vía. Las vías más recomendadas para acceso es la vía venosa femoral y la vena yugular derecha (la principal) seguida de la vena yugular izquierda. Algunos recomiendan la vía de acceso femoral como primera opción porque el sitio de acceso es fácil y se evitan problemas con el circuito del aparato.^{8,9,14}

Anticoagulación

La anticoagulación del circuito del equipo para terapia de reemplazo renal continua es necesaria porque la trombosis del filtro ocasiona el funcionamiento inadecuado y más costos para la terapia sustitutiva. Una vez que la sangre entra en contacto con el circuito se activan los sistemas de coagulación de la sangre de manera que debe acompañarse de un método que evite que esto suceda.⁸

Las alternativas son administrar heparina no fraccionada a dosis de 40 UI/kg en bolo seguida

de una infusión de 5-15 UI/kg/h, tomando como control TTPA con intervalo 1.5-2 veces del valor normal (35-45 seg).

También puede administrarse enoxaparina a dosis de carga de 0.15 mg/kg e infusión de 0.05 mg/kg/h utilizando control de factor anti-Xa 0.25-0.35 UI/mL, esta medida es más costosa. En los pacientes que padezcan trombocitopenia secundaria a heparina una opción es argatroban a dosis de 30 µg/kg/h y vigilar TTPa cada 12 horas. Existen otras alternativas, como citrato y prostaglandinas que en nuestro medio no es de prescripción frecuente; sin embargo, el citrato cuenta con un grado fuerte de recomendación.⁸

Algunos pacientes tienen riesgo de sangrado debido a su estado clínico. Los pacientes que cumplan los siguientes criterios pueden no requerir terapia de anticoagulación: 1) plaquetas < 70,000, 2) TTPA > 65 seg, 3) INR > 2, 4) coagulación intravascular diseminada, 5) hemorragia espontánea mayor.⁹

Fluidos de reemplazo y diálisis

Existe una variada cantidad de líquidos de sustitución que están disponibles para usarse en las modalidades en que se utilice la hemofiltración, la elección dependerá de las características del paciente y los objetivos metabólicos de cada uno. Los preparados de Gambro (*prisma set*) o de Baxter (*plasma lyte*) son de primera línea. Las recomendaciones actuales no concluyen cuál debe utilizarse; sin embargo, al momento de elegir líquidos de diálisis en un paciente con hipercalemia se prefiere utilizar bolsas sin aporte de potasio y cuando no tenga alteraciones electrolíticas, con preparados convencionales. Se agregará bicarbonato de acuerdo con el estado metabólico del paciente (acidosis metabólica), se programará a velocidad de 1000 cc/h y se podría aumentar hasta 4500 mL/h. Debe recordarse

que al aumentar el líquido de reinyección puede aumentar la depuración de solutos.⁸

En el **Cuadro 4** se indican líquidos de sustitución y líquidos de diálisis.

Programación de terapia de reemplazo renal continua y situaciones especiales

La dosis óptima de terapia de reemplazo renal continua dependerá de las características patológicas que acompañen a un paciente, es decir, su equilibrio hídrico, su estado de nutrición, etc. La dosis que debe administrarse aún sigue en controversia, la dosis que recomienda Ronco puede ser aceptada, dosis más altas, de más de 40 mL/kg/h de efluente no han demostrado mejor efecto en la mortalidad, por tanto, podría administrarse una dosis de 25-35 mL/kg/h (efluente). Sin embargo, en la última revisión en este año el grupo de trabajo de Bagshaw recomienda una dosis mínima de 20-25 mL/kg/h.¹⁵ En una revisión sistemática y metanálisis realizados por Zhang y su grupo, donde buscaron la efectividad de manejo intensivo de terapia de reemplazo renal continua con dosis más altas y de mayor flujo en una población de 1803 pacientes con terapia de

reemplazo renal continua, sus resultados fueron que la mortalidad no se ve afectada a pesar del aumento de la dosis.¹⁶

En otro estudio realizado por Zhang y su grupo, en el que administraron dosis de 50 a 85 mL/kg/h en 280 pacientes, no se encontraron efectos en la mortalidad a 90 días.¹⁷

En otro estudio Navas y colaboradores encontraron beneficio adicional con la terapia de reemplazo renal continua con dosis de 35 mL/kg/h.¹⁸ El mejor indicador de qué dosis administrar hasta este momento es seguir las condiciones clínicas del paciente y los resultados bioquímicos y metabólicos.⁸

Una vez que el paciente está en terapia intensiva y requiere terapia de reemplazo renal continua comenzaremos con los pasos básicos de su programación:

1. Determinar la modalidad que vamos a utilizar de acuerdo con la enfermedad.
2. Calcular la anticoagulación si es necesario.

Cuadro 4. Líquidos y contenidos de sustitución

Electrólitos	Plasma (mEq/L)	Fisiológico 0.9%	Solución a 0.45% con 75 mEq NaHCO ₃	Solución inyectable con 150 mEq NaHCO ₃	Prismasate 4 K+	Prismasate 0 K+	Plasma-lyte
Sodio	135-145	154	152	150	140	140	140
Cloro	100-108	154	77	0	113	109.5	98
Potasio	3.5-5.0	0	0	0	5	0	5
Magnesio	1.5-2.0	0	0	0	1.5	1	3
Lactato	0.5-2.0	0	0	0	3	3	0
Bicarbonato	22-26	0	75	150	32	32	0
Glucosa	70-110	0	0	0	110	0	0
Acetato	0	0	0	0	0	0	27
Calcio	2.3-2.6	0	0	0	2.5	3.5	0
Osmolaridad	280-296	308	304	0	300	287	294
Gluconato	0	0	0	0	0	0	23



3. Preparar la máquina con solución fisiológica 0.9% 1000 cc, si es autorizado se cebará con 5000 UI de heparina no fraccionada.
4. Ajustar el flujo de bomba sanguíneo, que puede iniciarse en 100 mL/min y puede incrementarse a 200 mL/min o más si se utiliza modalidad de hemofiltración venovenosa continua para poder aumentar el aclarado de la sangre o barrido de partículas que se deseen depurar. La fracción de filtración (UF/flujo sangre) debe ser menor de 25%. Por ejemplo, una cantidad de efluente de 3750 mL requerirá un flujo sangre de 250 mL/min. De manera que $250 \text{ mL/min} \times \text{una hora} = 15 \text{ L/h}$ de flujo sangre, $15 \text{ L}/4 = 3.75 \text{ L} = 25\%$ de flujo sangre, donde 4 representa 25% de un entero.
5. Elegir el líquido de sustitución, puede iniciarse con un volumen de 1000 mL/h y puede incrementarse de 500 mL/hora y aumentar hasta 4500 mL, lo que dependerá de los resultados de laboratorio de electrolitos séricos, creatinina y BUN. Este líquido depende de la modalidad a elegir o administrar una dosis de convección de 15 mL/kg/h.
6. Elegir el líquido de diálisis de acuerdo con las características del paciente y de acuerdo con la modalidad. Puede iniciar 0-4500 mL/h, por lo general, iniciando a 1000 mL/h o dosis de 10 mL/kg/h, de manera que al sumar la dosis de convección y dializante obtendremos 25 mL/kg/h ($15 \text{ mL/kg/h} + 10 \text{ mL/kg/h}$).
7. La extracción dependerá del paciente y modalidad, comenzando con 50 a 100 mL/h y utilizando hasta 2000 mL/h de ultrafiltrado.
8. Se recomienda solicitar estudios de laboratorio cada 6-8 horas, que incluya

biometría hemática, química sanguínea, electrolitos completos, gasometrías, TTP e INR (**Cuadros 5 y 6**).⁸

En todos los pacientes que reciban terapia de reemplazo renal continua deben tomarse en cuenta varias situaciones especiales que son importantes para su estado durante el tiempo en que será hospitalizado en terapia intensiva, una de las situaciones debe ser la nutrición porque someterse a esta terapia puede ocasionar ciertos desequilibrios metabólicos y puede ocasionar eventos negativos en el paciente. Se recomienda que el aporte de nutrientes sea de 25-35 kcal/kg/d con 60-70% de carbohidratos y 30-40% de lípidos. Las proteínas se recomiendan a razón de 1.5-2.0 g/kg/d. Los electrolitos, como K, P y Mg requieren vigilancia; debe mantenerse a los pacientes sobre todo con concentraciones de $K > 4 \text{ mEq/L}$ (**Cuadro 7**), además, aportar P al líquido de sustitución, en el caso del Mg, pueden requerirse bolos intravenosos para su corrección. También debe tomarse en cuenta el aporte de vitaminas hidrosolubles, como las vitaminas del complejo B, la vitamina C y las liposolubles, como las vitaminas E, K, A y los oligoelementos.¹⁹

Las alteraciones electrolíticas tienen especial atención, así como la azoemia, que se aliviará al incrementar el flujo de reinyección y de diálisis, en cuanto a la hiponatremia, pueden añadirse soluciones de NaCl a 3%, 70 mL por bolsa de 5 L. En hipernatremia pueden administrarse soluciones glucosadas a 5% en infusión o soluciones al $\frac{1}{2}$ osmolar, así como calcular la pérdida de agua. En hipocalcemia puede reponerse en forma parenteral, en hipercalcemia se cambiará el líquido de diálisis a uno libre de calcio y se deberá aumentar el dializante con bicarbonato de sodio o el líquido de sustitución.

En la hipomagnesemia deberá reponerse en forma parenteral y los valores altos de este

Cuadro 5. Selección de la modalidad de acuerdo con la enfermedad a tratar

Enfermedad	Modalidad	Programación
Manejo de líquidos. Oliguria. Rabdomiólisis. Eliminación de moléculas de mediano tamaño.	Hemofiltración venovenosa continua	Flujo de bomba sangre Reinyección o líquido de sustitución Ultrafiltrado Anticoagulación
Uremia. Solutos.	Hemodiálisis venovenosa continua	Flujo de bomba sangre Líquido de diálisis Ultrafiltrado Anticoagulación
Manejo de líquidos. Sepsis. Eliminación de moléculas de bajo peso molecular. Eliminación de solutos.	Hemodiafiltración venovenosa continua	Flujo de bomba sangre Líquido de sustitución o reinyección Líquido dializante o de diálisis Ultrafiltrado Anticoagulación
Manejo de sobrecarga hídrica, equilibrio de volumen (insuficiencia cardíaca congestiva)	Ultrafiltración lenta continua	Flujo de bomba sangre Ultrafiltrado Anticoagulación

Cuadro 6. Principales modalidades de terapia de reemplazo renal continua y valores de programación

Modalidad	Aclarado de urea (g/d)	Líquido de reemplazo	Dializante	Eliminación de solutos	Ultrafiltrado (mL/h)	Líquido de diálisis (mL/h)
Ultrafiltración lenta continua	1-4	No	No	Convección	100-400	0
Hemofiltración venovenosa continua	22-24	Sí	No	Convección	500-4000	0
Hemodiálisis venovenosa continua	24-30	No	Sí	Difusión	0-350	500-4000
Hemodiafiltración venovenosa continua	36-38	Sí	Sí	Convección y difusión	500-4000	500-4000

Cuadro 7. Recomendaciones para tratamiento de hipocalcemia en terapia de reemplazo renal continua

Concentraciones de potasio sérico (mEq/L)	Potasio a añadir (mEq/L)	mL a añadir por cada litro de líquido de sustitución	mL a añadir a cada 5 litros de líquido de sustitución
5.5 o más	0	No	No
4.5-5.5	3	7.5	37.5
< 4.5	4	10	50

electrolito se manejarán con incremento de bicarbonato de sodio al líquido de diálisis o aumento de la reinyección. En cuanto al fósforo, las medidas serán similares.^{8,20} Otra situación

importante que debemos tener en cuenta en los pacientes con terapia de reemplazo renal continua es la dosificación de antimicrobianos porque durante esta terapia éstos pueden estar con dosis



bajas y ocasionar fracaso en los pacientes con infección. Algunos autores recomiendan vigilar los valores de antimicrobianos en suero cuando se cuente con este método.²¹

Retiro de la terapia de reemplazo renal continua

Una vez que la función renal se ha recuperado, es un criterio absoluto para separar al paciente de la terapia de reemplazo renal continua, si el paciente está estable pero aún requiere sesiones de hemodiálisis para equilibrio hídrico o de solutos, se recomienda cambiar a terapia de hemodiálisis intermitente, sobre todo para disminuir costos.

Otros criterios para el retiro de la terapia de reemplazo renal continua son: 1) diuresis de 400 mL o más al día, 2) trastornos metabólicos curados, 3) no se requiere para eliminar solutos, 4) equilibrio hídrico adecuado.^{8,22}

Terapia de reemplazo renal continua vs hemodiálisis intermitente

La terapia de reemplazo renal continua se ha convertido en una modalidad de soporte renal común en los pacientes con insuficiencia renal aguda en terapia intensiva; sin embargo, no en todos los centros hospitalarios se cuenta con esta modalidad y, por el contrario, cuentan con máquinas para hemodiálisis intermitente. No se ha encontrado diferencia de mortalidad cuando se usa terapia de reemplazo renal continua vs hemodiálisis intermitente, sólo se ha documentado mayor beneficio en pacientes inestables donde se mantiene mejor al enfermo en términos hemodinámicos, a diferencia de cuando se emplea hemodiálisis intermitente.

En el estudio de Vinsonneau y colaboradores, compararon la terapia de reemplazo renal continua vs hemodiálisis intermitente para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda,

encontraron que no existe diferencia en cuanto a una modalidad u otra, y concluyeron que la decisión de prescribir terapia de reemplazo renal continua o hemodiálisis intermitente dependerá de los recursos del centro hospitalario.^{23,24}

Ejemplo de programación

Paciente masculino de 50 años de edad con diagnóstico de choque séptico, con peso de 80 kg con presión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardiaca 100/minuto, frecuencia respiratoria 18/minuto, temperatura 37.8°C, flujos urinarios 0.1 mL/kg/h en las últimas 8 h, con Cr de 3.0 mg/dL, presión capilar pulmonar 20 mmHg con acidosis metabólica, con equilibrio hídrico global de + 9500 mL en las últimas 48 h.

Estamos ante un paciente con una lesión renal aguda, con equilibrio positivo que se sabe condiciona mayor riesgo de mortalidad, sin poder mantener adecuados flujos urinarios y que se beneficiará de la depuración de mediadores inflamatorios por la sepsis, así como de la adecuada extracción de líquido y depuración de solutos por insuficiencia renal. De manera que elegiríamos la modalidad de hemodiafiltración venovenosa continua, que ayudará a remover moléculas de mayor tamaño, en control de líquidos y solutos a extraer. Iniciaremos con la dosis de 30 mL/kg/h, lo que da un volumen de 2400 mL, de esos 2400 mL tomaremos como ultrafiltrado o extracción la cantidad de 100 mL/h, es decir, contribuiremos al retiro de 100 mL/h para iniciar el camino hacia un equilibrio de líquidos neutro a negativo. Un líquido de diálisis de 1000 mL/h y un líquido de reinyección o reinyección de 1300 mL/h, lo que nos da como volumen final los 2400 mL calculados. El flujo se iniciará a 150 mL/min. Asimismo, se otorgará heparina para anticoagulación. Debemos recordar que este manejo es dinámico de acuerdo con las necesidades del paciente.

CONCLUSIONES

La terapia de reemplazo renal continua parece ser un procedimiento seguro y eficaz en pacientes críticamente enfermos y con inestabilidad hemodinámica que requieren hemodiálisis para mantener el equilibrio hidroelectrolítico y de sustancias que pudieran perjudicar la evolución del paciente. Esta terapia permite en forma dinámica modificar, de acuerdo con el estado clínico y bioquímico del paciente, los parámetros del equipo para obtener los resultados deseados. A pesar de que la evidencia científica no muestra resultados en la mortalidad vs la hemodiálisis convencional, sí ofrece beneficio en cuanto a la estabilidad clínica, que la convierte en una opción atractiva para este tipo de pacientes. Esta revisión incluye aspectos básicos, estaremos trabajando en una versión con conceptos y programación avanzada.

REFERENCIAS

- Martínez H, Cosiansi JC, Atienza OA, Altamirano C. La incidencia y prevalencia de la insuficiencia renal aguda en una unidad de terapia intensiva polivalente. *Acta Científica Estudiantil* 2009;7(1):8-16.
- Moreno AA, Díaz de León MA, Briones JC, Briones CG. La insuficiencia renal aguda en México. etiología y mortalidad en los últimos 25 años. *Nefrología Mexicana* 2006;27.
- Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la Insuficiencia Renal Aguda Durante la Sepsis. *Med Intensiva* 2011;35(7):424-432.
- Moguel B, Wasung de Lay M, Tella P, Riquelme C, et al. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Revista de Investigación Clínica* 2013;65(6):467-475.
- Chávez JP, Sánchez LD. Historia natural de la insuficiencia renal aguda (IRA) en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2010;24(1):18-24.
- Nalesso F, Giuliani A, Basso F, Brendolan A, Ronco C. Tiempo y dosis en terapia de reemplazo renal. *Cir Cir* 2013;81:177-180.
- Torres M. Terapia de reemplazo renal continua. *Nefrología Mexicana*. 1999;20(2).
- Galvagno S, Hong C, Lissauer M, Baker A, et al. Practical considerations for the dosing and adjustment of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013;28:1019-1026.
- Gainza FJ. Manual de técnicas continuas de reemplazo renal. Madrid, España: Ergon, 2005.
- Díaz de León MA, Nava A, Meneses J, Moreno AA, González JI, Briones JC. Insuficiencia Renal Aguda en Trauma. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(1):36-41.
- Canseco JE, Luviano JA, Macías MT. Beneficios clínicos de la terapia de reemplazo renal continua en el paciente críticamente enfermo con falla renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2010;24(2):66-71.
- Jung H, Ho D, Jung Lee M, Mo H, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury. *J Crit Care* 2012;27:743.e18.
- González L, Correa R, Gamba G. Hemodiálisis continua en el tratamiento de la falla renal aguda. *Rev Invest Clín* 2000;52(1):31-38.
- Chua HR, Schneider A, Sherry N, Lotfy N, et al. Initial and extended use of femoral *versus* nonfemoral double-lumen vascular catheters and catheter-related infection during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2014;64(6):909-917.
- Bagshaw S, Darmon M, Ostermann M, Finkelstein F, et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43:841-854.
- Zhang Z, Xu X, Zhu H. Intensive vs less intensive dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit related acute kidney injury: A meta analysis and systematic review. *J Crit Care* 2010;25:595-600.
- Zhang P, Yang Y, Ly R, Zhang Y, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967-973.
- Navas A, Ferrer R, Martínez M, Martínez M y col. Terapia de reemplazo renal en paciente crítico: Cambios evolutivos del tratamiento en los últimos años. *Med Intensiva* 2012;36(8):540-547.
- Honore P, De Waele E, Jacobs R, Mattens S, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2013;35:279-284.
- Hoste EAJ, Dhondt A. Clinical review: Use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. *Critical Care* 2012;16:201.
- Fissell WH. Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(1):85-93.
- Joannidis M, Forni LG. Clinical review: Timing of renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15:223.
- Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum J, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care* 2015;19:146.
- Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, et al. Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration *versus* intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.



Senovital®

90 años
Senosiain®

Control a largo plazo

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

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



Indicaciones:

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

Cetus®

Senosiain®

SENOV-01A-12



Nuevas guías del *American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension* para el tratamiento de la hipertensión. ¿Un salto en la dirección correcta?

Alberto Francisco Rubio-Guerra

Resumen

En noviembre de 2017, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* emitieron nuevas guías de práctica clínica para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión en adultos, con cambios relevantes en la clasificación y el abordaje terapéutico. Este documento analiza las aportaciones de la guía y da los puntos de vista del autor respecto a ellas.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial; prevención.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):299-303.

New guides of American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension for the treatment of high blood pressure. A jump in the right direction?

Alberto Francisco Rubio-Guerra

Abstract

In November 2017, the American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension published new guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults, with changes in the recommendations of the classification and therapeutic approach. This manuscript analyzes their key recommendations and some author's comments about the new guidelines.

KEYWORDS: High blood pressure; Prevention.

Investigador Nacional Nivel II. Unidad de Investigación Clínico-Metabólica. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, A.C.

Recibido: 15 de febrero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF. Nuevas guías del *American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension* para el tratamiento de la hipertensión. ¿Un salto en la dirección correcta? Med Int Méx. 2018 mar;34(2):299-303.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2015>

ANTECEDENTES

El séptimo reporte del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) define la prehipertensión como cifras de presión sistólica entre 120 y 139 mmHg o cifras de presión diastólica entre 80 y 89 mmHg en dos o más registros de la presión arterial. Con esta definición, la prevalencia de prehipertensión en México es de 26.5%. El octavo reporte del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 8) ya no incluyó a la prehipertensión en su clasificación.¹

Asimismo, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica llama hipertensión limítrofe a cifras tensionales sistólicas entre 130 y 139 mmHg, cifras diastólicas entre 85 y 89 mmHg, o ambas situaciones.²

Esos valores de presión arterial se consideran presión normal alta por las guías 2013 para el manejo de la hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología.³

Independientemente de la nomenclatura, los sujetos que cursan con estas cifras de presión arterial tienen mayor riesgo de progresar a hipertensión, así como de padecer daño a órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda, albuminuria, aumento del grosor íntima-media, disfunción diastólica), de hecho, 19% de las muertes por eventos coronarios y 16% de los casos de evento vascular cerebral ocurren en quienes cursan con cifras de presión arterial en estos valores y 19% de las muertes por eventos coronarios y 16% de los casos de evento vascular cerebral sobrevienen en este rango de cifras de presión arterial.⁴ En nuestro medio, 42% de

los pacientes prehipertensos cursan con enfermedad arterial periférica evaluada por índice brazo-tobillo.¹

A partir de las cifras de presión arterial 115/75 mmHg, por cada 20 mmHg de aumento en la presión sistólica, o 10 mmHg de aumento en la diastólica, el riesgo de mortalidad cardiovascular se duplica.⁵

En noviembre de 2017, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* emitieron nuevas guías de práctica clínica para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión en adultos, con una nueva clasificación (**Cuadro 1**), que ha despertado gran controversia e intensa discusión.⁶

Esta clasificación insiste en la evaluación del riesgo cardiovascular individualizado y en un manejo intensivo de las cifras de presión arterial en quienes cursan con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular de origen ateromatoso.⁷

Así, en pacientes con cifras tensionales de 130-139/80-89 mmHg (anteriormente considerada prehipertensión y actualmente hipertensión estadio 1) se recomienda tratamiento no farmacológico, salvo que tengan riesgo de padecer un evento cardiovascular a 10 años mayor de 10%, en cuyo caso se deberá dar monoterapia aunada a las modificaciones al estilo de vida.⁸

En sujetos con hipertensión estadio 2 y riesgo de padecer un evento cardiovascular a 10

Cuadro 1. Clasificación de la presión arterial 2017

Categoría	Cifras de presión arterial (mmHg)
Normal	< 120/80
Elevada	120-129/< 80
Hipertensión estadio 1	130-139/80-89
Hipertensión estadio 2	≥ 140/90



años mayor de 10%, se recomienda el inicio de tratamiento intensivo (habitualmente con combinación de fármacos antihipertensivos) de la presión arterial.⁸

De manera interesante, esta nueva clasificación incrementa en 14% la prevalencia de hipertensión en Estados Unidos (alrededor de 46% de la población mayor de 18 años), pero el aumento de sujetos adultos que requieren tratamiento antihipertensivo no llega a 2%.⁹ En nuestro país, al extrapolar datos de ENSANUT 2006, es probable que la prevalencia de hipertensión arterial con esta nueva clasificación también se establezca alrededor de 46%.¹⁰

Estas guías 2017 también modifican las metas de tratamiento, recomendando cifras < 130/80 mmHg (incluso en mayores de 65 años y en los diabéticos), lo que tiene más fundamento científico en pacientes en riesgo cardiovascular alto que en sujetos sin riesgo elevado.⁷

Las guías recomiendan hacer registros de la presión arterial fuera del consultorio, ya sea por monitoreo ambulatorio o por automedición de la presión arterial, para establecer el diagnóstico adecuado de hipertensión arterial y para evaluar la respuesta al tratamiento.⁷

También mantienen la recomendación de prescribir combinación de fármacos antihipertensivos en pacientes con presión sistólica 20 mmHg por arriba de la meta, o presión diastólica 10 mmHg por arriba de la meta.

Consideraciones del autor

Varios metanálisis han mostrado que el manejo intensivo de la presión arterial en pacientes con riesgo cardiovascular alto resulta en disminución de las complicaciones cardiovasculares, sus resultados dejan claro que, a mayores reducciones de las cifras de presión arterial, hay

una reducción significativa de la aparición de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y de insuficiencia cardíaca. Ello y los resultados del estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) respaldan las nuevas recomendaciones basadas en el cálculo individualizado del riesgo cardiovascular del paciente para fundamentar las decisiones terapéuticas y el establecimiento de cifras de presión arterial más bajas como meta del tratamiento.^{11,12}

Decidir cuál debe ser la meta terapéutica ha sido más complicado, estudios clínicos controlados recientemente publicados evaluaron los desenlaces cardiovasculares con metas de presión sistólica < 120 mmHg o < 130 mmHg, sus resultados y los de los diferentes metanálisis señalan que la meta terapéutica de cifras sistólicas < 130 mmHg reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares sin importar la edad o las comorbilidades, aunque ningún estudio o metanálisis ha encontrado reducción de desenlaces renales con estas cifras de presión más bajas que las metas anteriores.¹² De manera interesante, un estudio publicado hace algunos años tampoco encontró disminución de las complicaciones renales con tratamiento intensivo de la presión arterial, a menos que el paciente tuviera proteinuria.¹³

La decisión terapéutica basada en el nivel de riesgo cardiovascular y no en los valores del factor de riesgo no es un evento nuevo en la terapéutica cardiovascular, la indicación de la administración de estatinas se basa en el riesgo cardiovascular del sujeto a 10 años, de manera independiente a las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad.¹⁴

Hace más de una década se redujo el criterio diagnóstico para diabetes mellitus de glucemia de 140 mg/dL a 126 mg/dL, recientemente los criterios diagnósticos y las metas terapéuticas en dislipidemias también se vieron reducidos,¹⁴

ahora acontece lo mismo con la hipertensión arterial.

En opinión de quien esto escribe, las guías 2017 del *American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension* para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión en adultos son un paso adelante hacia la prevención de la enfermedad cardiovascular y la reducción en la mortalidad secundaria a aterosclerosis y representan una oportunidad para el manejo personalizado no sólo de la hipertensión arterial, sino del paciente y su riesgo cardiovascular global.

Por último, se han utilizado algunas herramientas para determinar la existencia de riesgo cardiovascular alto en caso de duda o pacientes en el límite, tal es el caso del grosor íntima-media y la proteína C reactiva de alta sensibilidad en guías para el tratamiento de la dislipidemia,¹⁴ faltaría establecer el papel de tales marcadores o de otros, como el índice brazo-tobillo, el grosor de la grasa epicárdica y la velocidad de la onda del pulso en la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso.

Debo agregar que las guías 2013 para el tratamiento de la hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología identifican como sujetos de alto riesgo a pacientes con cifras tensionales de 130-139/80-89 mmHg y daño a órgano blanco o equivalente de enfermedad cardiovascular, y señalan que un grosor íntima-media > 0.9 mm o un índice brazo tobillo < 0.9 deben considerarse evidencia de daño a órgano blanco.³

REFERENCIAS

1. Rubio-Guerra AF, Garro-Almendares AK, Lozano-Nuevo JJ, Arana-Pazos KC, Duran-Salgado, Morales-López H. Prehypertension is associated with peripheral arterial disease and low ankle-brachial index. *Indian Heart J* 2017;doi.org/10.1016/j.ihj.2017.11.013
2. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de abril de 2017.
3. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
4. Rubio-Guerra AF, Arana-Pazos KC, Lozano-Nuevo JJ, Morales-López H, Guerrero-García C, Vargas-Ayala G. Riesgo aumentado de trastornos metabólicos en prehipertensos. *Arch Med Fam* 2017;19:57-61.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. [Epub ahead of print]
7. Carey RM, Whelton PK; 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med* 2018 Jan 23. doi: 10.7326/M17-3203. [Epub ahead of print]
8. Bakris G, Sorrentino M. Redefining hypertension Assessing the new blood-pressure guidelines. *N Engl J Med* 2018;378:497-499.
9. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, Whelton PK. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018;137:109-118.
10. Barquera S, Campos-Nonato I, Carrión-Rábago C, Villalpando S, López-Ridaura R, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Methodology for the analysis of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk indicators in the ENSANUT 2006. *Salud Pública Méx* 2010;52 Suppl 1:54-10.
11. Gudsoorkar PS, Tobe SW. Changing concepts in hypertension management. *J Hum Hypertens* 2017;31:763-767.
12. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH / ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*



2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000067. doi: 10.1161/HYP.0000000000000067.

13. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.

14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



En Infecciones
respiratorias

EVOCS[®] III

levofloxacin

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el **DNA**



AÑOS

REFERENCIAS 1. W. Fida, Thomas J., Sogut Jale, Dumbel Jale, et al. A Multicentric, 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: 1330020018360





Acerca de la necesidad de que los médicos aprendan medicina

Jesús Duarte-Mote

Resumen

En la actualidad existe pérdida importante del sentido empático del médico. Las causas de esto se analizan desde tres puntos de vista: desde el punto de vista educativo y de formación del médico, desde el punto de vista laboral (institucionalización de la medicina) y desde el punto de vista del propio médico como enfermo. Los sistemas educativos materialistas junto con la dependencia tecnológica de la medicina, además de la sensación de frustración del médico, explican el deterioro cada vez más importante de la relación médico-paciente. Es urgente realizar cambios en cada uno de estos rubros analizados, de no ser así la medicina está condenada a convertirse en una actividad altamente tecnificada, basada en estadísticas, pero despersonalizada y, sobre todo, a adquirir un fundamento completamente utilitarista.

PALABRAS CLAVE: Empatía; educación médica.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):304-310.

On the need for physicians learn medicine.

Jesús Duarte-Mote

Abstract

There is now a significant loss of the physician's empathic sense. The causes of this are analyzed from three points of view. From the educational and training point of the doctor, from the labor point of view (institutionalization of medicine) and from the point of view of the doctor himself as ill. Materialistic educational systems, together with the technological dependence on medicine, in addition to the doctor's sense of frustration, explain the increasingly important deterioration of the doctor-patient relationship. It is urgent to make changes in each of these categories analyzed, otherwise, medicine is doomed to become a highly technical, statistical-based, but depersonalized activity and above all to acquire a completely utilitarian basis.

KEYWORDS: Empathy; Education, Medical.

Internista. Consejo de Medicina Interna de México. Miembro del *American College of Physicians*. Maestría en Investigación Clínica por la Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: 20 de septiembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dr. Jesús Duarte Mote
jesuddm3@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Duarte-Mote J. Acerca de la necesidad de que los médicos aprendan medicina. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):304-310.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1655>



Yo sufro el trance de la muerte con los moribundos, y cobro nueva vida con los niños recién nacidos; no estoy limitado por mi sombrero y mis zapatos.

WALT WHITMAN

ANTECEDENTES

Es innegable que un médico sabe medicina, pero sabe medicina desde una perspectiva globalizada, impersonal y sobre todo tecnológica. La medicina, la que se preocupa del sufrimiento de una persona plenamente identificada, la medicina que intenta solucionar problemas particulares, la medicina comprometida con el individuo enfermo y su familia, es la medicina que se ha dejado de enseñar en la actualidad.

Nuestra medicina actual es una medicina globalizada, sustentada en conocimientos estadísticos, y basada en los avances tecnológicos y, sobre todo, regida por guías.

¿Es mala nuestra medicina actual? No lo creo, pero tampoco es la mejor de las medicinas.

Pese a que nuestra medicina tecnocrática e impersonal ha tenido logros nunca antes imaginados, ha sacrificado mucho de la esencia misma de la profesión. A pesar de que la medicina actual logra un mayor beneficio para mayor número de personas, cada vez se está olvidando más el fundamento mismo de su existencia: aliviar el dolor de una persona en particular.

La medicina actual ha pasado de ser una medicina personalizada y altamente empática para convertirse en una medicina despersonalizada, tecnócrata y sobre todo distante.

Con lo anterior, abordaré el problema de la falta de empatía de nuestra medicina actual desde tres puntos de vista: desde la educación científica

del médico, desde el régimen impuesto por el sistema social de salud y desde el propio médico como enfermo.

Desde la formación del médico

Para hacer este discernimiento tomaré algunas de las ideas de Silvestre Manuel Hernández¹ sobre la educación y ética en México.

El autor argumenta que los fundamentos de la educación y la ética son esencialmente el engrandecimiento del hombre y armonizar los vínculos sociales. Hace ver muchos de los problemas actuales de la educación en medicina, sobre todo violando la máxima kantiana² y haciendo del hombre sólo un medio, un medio de desarrollo económico, un medio de adquisición de conocimiento y habilidades técnicas.

La enseñanza de la medicina actual, al igual que la educación en general, sufre de dos problemas básicos. La dependencia del estudiante a la adquisición de un saber orientado a un bien material y la sumisión que tiene de cumplir con cierto rol, ya sea individual o colectivo.

Es decir, ahora se educa con el ideal competitivo. Con un fin material y económico, hasta el punto de que en ocasiones no importa la lealtad a los principios básicos que rigen la profesión.

Es imperante volver a la enseñanza de una medicina empática, bajo las exigencias actuales que la ciencia y la tecnología demandan. Por otro lado, la imperiosa necesidad de actualización médica constante, so pena de verse atrasado y relegado por no estar actualizado, es otro factor que hace que el médico no conceptualice a un enfermo como un ser sufriente y sólo lo vea como un caso interesante, un caso problema o peor aún, como sólo un problema. Es frecuente que el médico vea al enfermo como una oportunidad de adquirir más conocimiento.

El médico actualmente debe cumplir con el papel de un profesional capaz y altamente especializado, además de mantener una constante actualización teórico-práctica. El médico actual se desenvuelve en un ambiente de competencia feroz, que hace perder su sentimiento de empatía para sustituirla por una urgencia de conocimiento y estar cada vez más actualizado, para poder sobrevivir en ese mundo competitivo.

¿Es mala la exigencia tan alta con la que los médicos nos educamos? ¿Es contraproducente esta necesidad constante de actualización? La respuesta evidentemente es no, pero el problema es la falta de conceptualización humanista de la educación. El problema es mantener en la mente del médico que el paciente es el fin de todo su esfuerzo y no sólo el medio para obtener beneficios.

Es necesario cambiar la percepción materialista de la educación médica. Conservar ese ánimo de superación constante, pero mantener siempre una actitud empática, considerando al enfermo el fin en sí mismo de nuestra profesión.

La enseñanza de la medicina antaño se basaba en el interrogatorio y exploración del enfermo. Esa medicina se fundamentaba en el individuo como tal, cada médico intercambiaba información de primera mano con el enfermo o al menos con un familiar cercano.

Esta forma de hacer medicina mantenía un alto grado de interacción personal, donde no sólo se conocían los síntomas que aquejaban al enfermo, sino que se compartían esperanzas, miedos, planes, frustraciones, etc. El médico siempre tenía la capacidad, pero sobre todo la disposición de escuchar al enfermo. El paciente constituía el *primum movens* de su profesión.

La medicina implicaba sacrificio y compromiso, representaba un ideal claro de ayuda al prójimo.

Ya lo decía Hipócrates,³ la medicina se hace sin fin de lucro.

La medicina nació del compromiso moral con el prójimo.

¿Entonces desde cuando es necesario enseñar a los médicos una de las características inherentes de la profesión, es decir, la moral y la ética o específicamente la bioética?

Desde que el otro ha dejado de ser importante, desde que la profesión se despersonalizó, desde que la comunicación efectiva entre médico y paciente dejó de existir, desde que el paciente dejó de ser un ser humano para ser un caso interesante, un caso difícil, un caso problema, o simplemente un problema.

El paciente dejó de ser el centro del ejercicio profesional del médico. Ahora ese centro lo ocupa la tecnología.

Entonces, ¿es necesario reestructurar la educación del médico? Claro, es fundamental reeducarlo, incluso redirigir su camino, que sepa utilizar la tecnología, pero bajo un concepto más humano.

Además, el proceso educativo debe replantearse, no desde el punto de vista académico-tecnológico-práctico, sino desde el punto de vista humanista.

Para ser franco, la educación actual adolece mucho de humanista, pero en este caso en particular la conceptualización del estudiante de medicina es puramente materialista y para muchos, incluso, hedonista.

Las escuelas de medicina han integrado en su currícula la ética y bioética; sin embargo, esta enseñanza no parece estar funcionando y el origen de la falla puede estar en el propio sistema educativo.



Bajo este orden de ideas, ¿cuándo el médico ha dejado de ser empático?, ¿es materialista y además no aprende adecuadamente la ética profesional durante su formación? Entonces ¿el sistema educativo es el culpable de la falta de empatía de los nuevos médicos? O bien ¿este problema siempre ha existido y hasta ahora nos hemos dado cuenta?

Al tomar como base el trabajo de Manuel Hernández,¹ podemos analizar la problemática de la educación médica en México.

Es interesante el argumento inicial del autor. Menciona que la educación se fundamenta en el engrandecimiento del hombre y en armonizar los vínculos sociales.

La educación médica desde hace ya muchos años ha sido materialista. Se encamina a los jóvenes médicos a las posibilidades económicas que pueden obtener una vez que sean capaces de ejercer la profesión.⁴

La ética se encarga a grandes rasgos de que se dé una sana convivencia entre los individuos. Una educación médica ética implica un razonamiento más profundo desde las perspectivas morales y el análisis de los dilemas éticos.

Desde el régimen impuesto por el sistema social de salud

La despersonalización

Claude Prevost⁵ argumenta que una persona constituye una individualidad moral, física y jurídica asociada con una conciencia de sí y de los demás, la persona es un sistema de representaciones valorizadas.

Por otro lado, Jean F Allilaire⁶ menciona que la despersonalización al margen de conformar una psicopatología, se conforma de un sentimiento de

no reconocimiento de la integridad del individuo, de desrealización y pérdida del carácter familiar.

La medicina es la más humana de las ciencias. Nace básicamente de la necesidad del otro, nace de la empatía en cuanto al sufrimiento del otro. Nace como una relación social de preocupación por el otro.

El sistema social de salud cumple con su cometido legal de dar servicios de salud a un número amplio de la población, oferta un bien para un mayor número de personas. Un bien estipulado como parte integral de los derechos humanos.

Sin embargo, el sistema favorece un ambiente fabril, donde se busca que el producto final sea la salud. Donde la interacción entre médico y paciente se base precisamente en lograr tal objetivo con el menor costo posible.

En un ambiente así, la relación médico-paciente se convierte en una relación fría y distante. A menudo, el médico no conoce del enfermo nada más allá de su historial clínico, incluso ni siquiera su nombre. De ahí la costumbre de dirigirse a los enfermos por el número de cama que ocupan o por el diagnóstico por el cual ingresan y, en el peor de los casos, por alusión al comportamiento social con el personal de salud, es decir, el paciente problemático.

El médico se convierte en una especie de obrero altamente especializado y el paciente en su artículo de trabajo. Pero esta actitud distante no sólo es del médico, el sistema favorece que el propio paciente y sus familiares actúen de la misma forma. De igual manera, muchos de los pacientes o familiares tampoco saben el nombre de su médico y a muchos de ellos ni siquiera les interesa.

Por otro lado, este divorcio en la relación médico-paciente se está haciendo más importante a

raíz del ejercicio de una medicina cada vez más tecnificada. Al paciente se le estudia de manera indirecta, a través de aparatos tecnológicamente complejos, no es raro, incluso, escuchar a un paciente hacer la sugerencia de la realización de una resonancia para “mejorar la exactitud del diagnóstico”.

Todo médico sabe que los auxiliares de diagnóstico son precisamente eso, un apoyo. Pero cada vez dependemos (o, bien, exhibimos nuestra ignorancia) de un resultado de laboratorio o de imagen para establecer el diagnóstico. Esto explica el crecimiento exponencial en la solicitud de estudios paraclínicos que actualmente enfrenta el sistema de salud, sin contar la actitud defensiva que muchos médicos toman en su ejercicio diario.

Esta medicina basada más en la tecnología que en la clínica hace que los enfermos desconfíen de los médicos que no basan sus diagnósticos en estudios complejos, incluso, como antes mencioné, el paciente mismo exige la realización de estos estudios.

Es recomendable reflexionar en la frase de Unamuno: “La ciencia es implacable y, si no se evita, conducirá a la humanidad entera al suicidio, porque mata en nosotros el corazón, el instinto, la fe, todo lo que le concede al hombre coraje para vivir”.⁷

Los pacientes no están obligados a saberlo, pero los médicos debemos hacer hincapié en que la medicina basa su trabajo en el ejercicio de la clínica, en un interrogatorio excelente, una exploración física completa y un razonamiento exhaustivo de cada uno de los pacientes. En el proceso diagnóstico tiene mucha relevancia el proceso en sí y no sólo el fin, o sea el diagnóstico. En ocasiones el diagnóstico no es el certero, pero el paciente se recupera con sólo darle una buena atención, haciéndole saber que su caso

nos interesa y que nos hemos esforzado en lograr su curación (no el diagnóstico).

Sin embargo, esto es precisamente lo que los sistemas sociales de salud no permiten. Un médico que dedique demasiado tiempo a un enfermo es un médico no rentable, es un médico que no cumple las metas y es un médico que institucionalmente no hace bien su trabajo. Lastimosamente la salud institucionalizada busca cantidad y no calidad, y yo tengo mis dudas sobre si busca resultados.

Pero el mismo médico va cayendo en la rutina del sistema mismo. Y hace su trabajo rápido, pero con tan poca calidad que al final los resultados tampoco son los que el sentido común esperaba. Muchos médicos entran en una especie de anodinia, que los convierte en profesionales distantes, apáticos y poco comprometidos.

¿Tiene la culpa el sistema de salud? Claro, pero el médico participa también de forma activa en que los defectos del sistema sean más evidentes.

Desde el propio médico como enfermo

La judicialización de la medicina, la agresividad de los pacientes, los compromisos adquiridos en el ejercicio médico (fuera de lugar por ser la medicina incapaz por definición de garantizar un resultado) son factores que deterioran el desempeño del profesional de la medicina.

El ambiente laboral actual ha convertido a la práctica médica en una actividad de alto riesgo. Pero esto no queda aquí. Muchos médicos en nuestro país trabajan al menos dos turnos. Es evidente que la sobrecarga de trabajo y el estado constante de estrés perjudica el estado de salud del médico.

En Estados Unidos, en 2016, se publicó un ensayo⁸ en el que se estudiaron aspectos del estilo de



vida de los médicos de diferentes especialidades, el grado de desgaste y el grado de felicidad que dicen sentir. El estudio incluyó a 15,800 médicos de 25 diferentes especialidades.

Se encontró que los niveles de desgaste son alarmantes, con incidencias que van desde 40 hasta 55% de los entrevistados. Es interesante considerar la definición que el estudio le dio al término desgaste. Se consideró la pérdida de entusiasmo por su trabajo, sentimientos de cinismo y sensación de tener bajos logros laborales.

Asimismo, las mujeres parecen tener más problemas (55%) que los hombres (46%). Finalmente el estudio analizó la sensación de felicidad en su lugar de trabajo y fuera de él. Fuera del lugar de trabajo el porcentaje de médicos que más felices dicen sentirse son los nefrólogos con 68% y los menos felices fueron los médicos intensivistas con 50%, de cerca están los internistas con 53%. En comparación, sólo 39% de los dermatólogos refirió felicidad en su lugar de trabajo, pero el internista sólo la siente en 24%.

Por sí mismas estas cifras son preocupantes, apenas poco más de la mitad de los médicos dicen ser felices fuera del lugar de trabajo (59.6%) y menos de un tercio de los mismos son felices en su lugar de trabajo (30.6%).

Pueden argumentarse problemas metodológicos, pero la verdad es que los resultados no son nada alentadores. Es recomendable conocer estos aspectos en México.

Alisa Zinóvieva Rosenbaum⁹ (1905-1982), más conocida por su pseudónimo Ayn Rand, autora de una de las mejores novelas moralistas, *La rebelión de Atlas*, plantea en voz de uno de sus personajes: "...se considera únicamente el bienestar de los pacientes y nunca el de quienes debían proporcionárselo... nunca se les ocurrió

que al proponerse ayudar al enfermo le estaban haciendo la vida imposible al sano...".

Es una oportunidad de reflexión.

CONCLUSIÓN

Una educación con altas expectativas materiales, un sistema de salud cada vez más sobrecargado y deficiente llevan a que el médico deje de ser un profesional que otorga salud, para convertirse en un individuo que suplica salud.

Las condiciones en las que trabaja la mayoría de los médicos en el país no son las adecuadas, lo que constituye parte del mal funcionamiento de los servicios de salud sociales de nuestro país.

Es imperante analizar todos estos puntos e intentar regresar a la medicina empática y personalizada sin sacrificar conocimiento y tecnología. De no ser así, puede ser que un algoritmo computacional analice los síntomas de un enfermo, solicite y analice los estudios de laboratorio e imagen más idóneos y que, basado en probabilidades, emita un diagnóstico e inicie un tratamiento. ¿Qué hace necesario a un médico en este escenario? Para contestar sólo me voy a permitir recordar la definición de salud según la Organización Mundial de la Salud: salud es un estado de equilibrio biológico, psicológico, social y espiritual.

REFERENCIAS

1. Silvestre Manuel Hernández. Sociológica, Año 25, No. 72, Enero- Abril 2010, pag215-227.
2. El imperativo categórico. Wikipedia, 18 de Mayo del 2017. En https://es.wikipedia.org/wiki/Imperativo_categ%C3%B3rico.
3. https://es.wikipedia.org/wiki/Juramento_hipocr%C3%A1tico
4. Bauman, Zygmunt. Los retos de la educación en la modernidad líquida, Gedisa, Barcelona; 2007.
5. Diccionario Akal de Psicología, 2ª ed. Ediciones Akal, México 2007, Persona página 430.

6. Diccionario Akal de Psicología, 2ª ed. Ediciones Akal, México 2007, Despersonalización página 167.
7. Leonardo da Jandra, Entrecruzamientos, 2ª ed. Editorial Almadia, página 865, México 2005.
8. <http://www.medscape.com/slideshow/lifestyle-2016-overview-6007335>
9. Ayn Rand. La rebelión de Atlas, 3ª ed. Editorial Grito Sagrado, página 804, México 2009.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login 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.

NUEVO



Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}



BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.³

EFICACIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.³

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO⁶

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

DOSIS
2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁸



EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE



Referencias:

1. Carstensen CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepileptica. OFFARM 2005;24(1):123-125
2. Coma-Ribera G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Conilva 2014;25(2):189-199
3. Altal N, Cruzz G, Baron R, et al. EPNQ guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. Wang CMS, Liu D, Furttack WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNPP) in China. Pain Ther 2016;5:81-91
5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2009;12:169-180
6. Hongo de la Parte J, Varga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
7. Ben-Horonica E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-16
8. Información País Pregabalin Garbican®

Reg. Núm. 059M2015 SGA/IV. No. de Ingreso: 1733002020151.



Características de los cursos de especialización en Medicina Interna avalados por la Universidad Nacional Autónoma de México

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Gerhard Heinze-Martin, Jéssica Valeria Andoney-Mayén

Resumen

La Medicina Interna es la especialidad encargada de la atención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades propias del adulto. En este artículo se presenta una semblanza del desarrollo de los cursos de especialización en Medicina Interna y la importancia de la Universidad Nacional Autónoma de México en el fortalecimiento de esta especialidad. La División de Estudios de Posgrado de la UNAM, con la creación del Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM), ha consolidado los cursos de especialización médica, sustentado con los seminarios de investigación, educación, atención médica y el trabajo de atención médica. En la actualidad la UNAM tiene 32 de los 103 cursos de especialización en Medicina Interna a nivel nacional, con una matrícula de alrededor de 900 residentes. Hasta diciembre de 2017, 4 de los 32 cursos de Medicina Interna pertenecían al Programa Nacional de Posgrados de Calidad del CONACyT.

PALABRAS CLAVE: Medicina Interna; especialización; investigación.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):311-320.

Characteristics of specialization course in Internal Medicine endorsed by National Autonomous University of Mexico.

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Gerhard Heinze-Martin, Jéssica Valeria Andoney-Mayén

Abstract

Internal Medicine is the specialty responsible for the care, diagnosis and treatment of adult diseases. Next, the development of internal medicine will be described as well as the importance of the National Autonomous University of Mexico (UNAM) in the strengthening of

Subdivisión de Especializaciones Médicas. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: 3 de enero 2018

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia

Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchola
vh.olmedo.canchola@gmail.com
victor.olmedo@fmposgrado.unam.mx

Este artículo debe citarse como

Olmedo-Canchola VH, Heinze-Martin G, Andoney-Mayén JV. Características de los cursos de especialización en Medicina Interna avalados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):311-320.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1882>

this specialty. The Division of Postgraduate Studies of UNAM, with the creation of the Unique Plan of Medical Specializations (for its abbreviation in Spanish PUEM), has consolidated the medical specialization courses, supported by the seminars on research, education and medical attention and the medical care work. UNAM has 32 of the 103 specialization courses in Internal Medicine at the national level, with a staff of approximately 900 trainers in all courses with a recognition of UNAM. Up to December 2017, 4 of the 32 courses of Internal Medicine were registered in the National Postgraduate Program in Quality of CONACyT.

KEYWORDS: Internal Medicine; Specialization; Research.

ANTECEDENTES

¿Qué es un médico internista?

Especialista en la atención del paciente adulto, desde la pubertad hasta la vejez, con atención integral fraccionada, experto en hacer el diagnóstico, pues sin éste no habrá un buen tratamiento y un pronóstico.¹

Historia de la Medicina Interna en México

La historia de la Medicina Interna en México es relativamente reciente, se originó en el México independiente; con la creación del Establecimiento de Ciencias Médicas en 1833, por mandato del presidente de la República, el Dr. Valentín Gómez Farías. Estas ciencias contemplaban en su plan de estudios las asignaturas de Clínica Interna y Patología Interna, con dos años de duración cada una.²

La definición moderna de la Medicina Interna se debe a William Osler, promotor de esta especialidad en el Hospital Johns Hopkins durante los últimos años del siglo XIX; quien definió a la

Medicina Interna como la parte de la medicina que se separa de la cirugía, la ginecología y la obstetricia, fundamentada en los procedimientos terapéuticos que la caracterizan. Osler, en 1887,³ señalaba que no era una especialidad propiamente dicha, pues englobaba a un grupo de ellas.

Medicina Interna en la Universidad Nacional Autónoma de México

La conversión del pabellón 9 del Hospital General de México en Hospital de Enfermedades de la Nutrición fue un elemento muy importante en la redefinición de la Medicina Interna. El esquema adoptado en 1946 de atender a los enfermos sin que se les adscribiera a ninguna especialidad en particular rindió excelentes frutos, permitiendo que desde entonces se estableciera también una residencia en Medicina Interna.⁴

La División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM formalizó en 1967 los estudios de diversas especialidades, médicas y quirúrgicas, y reconoció a los cursos que formaban especialistas en Medicina Interna en el Hospital General La Raza y Centro Médico



Nacional Siglo XXI, ambos del IMSS, el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y el Hospital General de México.

En la **Figura 1** se muestra una línea del tiempo del desarrollo de la Medicina Interna en nuestro país.

Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM)⁵

En 1973 la Facultad de Medicina de la UNAM estableció un programa académico en común, que se originó con el trabajo de 11 profesores de los cursos que en ese momento avalaba la universidad.⁶

Características generales del PUEM

El PUEM entró en vigor en 1994, cuando fue aprobado por el Consejo Universitario. Este plan curricular está diseñado para conducir acciones médicas educativas consideradas social y culturalmente valiosas y profesionalmente eficientes.

El objetivo del plan de estudios es formar médicos especialistas competentes en los diversos campos disciplinarios del saber y el quehacer de la medicina, capaces de desarrollar una práctica profesional de alta calidad científica, con un profundo sentido humanista y vocación social de servicio, que integren a su trabajo experto de atención médica las actividades de investigación y de educación.

El PUEM está constituido por tres seminarios y un trabajo de atención médica:

Trabajo de Atención Médica (TAM). Se centra en las actividades del alumno en la prestación de la atención médica de alta calidad a los individuos con problemas de salud propios del ámbito específico de acción profesional. Se adquiere el dominio del conocimiento procedimental a través de acciones médicas, clínicas e invasivas para la solución de problemas teóricos y prácticos. Los **Cuadros 1 y 2** muestran las Actividades del Trabajo de Atención Médica señalados en el PUEM.

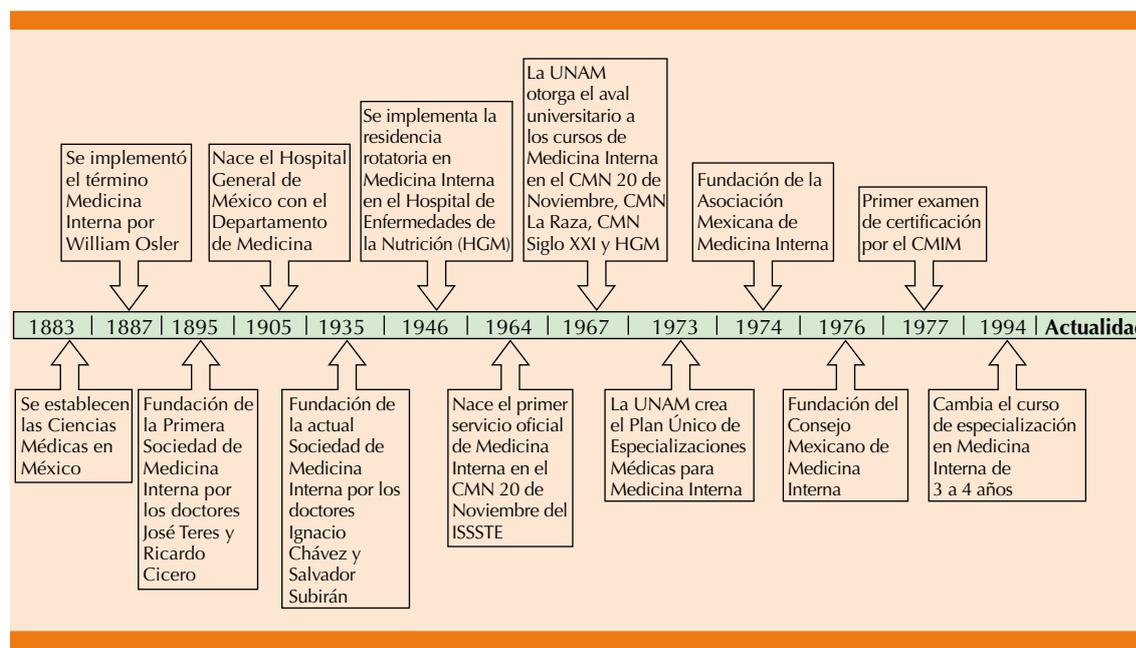


Figura 1. Historia de la Medicina Interna en México.

Cuadro 1. Mínimo de procedimientos auxiliares interpretados en los cuatro años (TAM)

Procedimientos auxiliares	Núm. de interpretaciones
Ecosonografía	300
Tomografía computada	200
Resonancia magnética	150
Estudios de inmunoinfectología	300
Medicina nuclear	300

Cuadro 2. Mínimo de procedimientos realizados por el alumno durante los cuatro años

Procedimiento	Número de ejecuciones		
	Total	Ayudante	Operador
Colocación de catéter rígido para diálisis peritoneal	20	5	15
Venodisección de venas periféricas	15	3	12
Punción arterial	30	2	28
Punción lumbar	10	2	8
Cateterismo de vena subclavia	20	5	15
Toracocentesis	6	2	4
Colocación de sello de agua	6	2	4
Paracentesis abdominal	10	2	8
Biopsia de piel	8	2	6
Biopsia de músculo	6	2	4
Biopsia de ganglio linfático	10	2	8
Biopsia de hígado	6	2	4
Intubación orotraqueal	20	2	18
Uso de desfibrilador	20	2	18
Colocación de sonda de balón esofágico	10	2	8
Manejo de ventiladores	50	10	40

Seminarios. Se centran en el estudio e indagación individual y en la discusión analítica, en grupos de pares, para la reflexión de problemas de co-

nocimiento que se presentan cotidianamente al médico en su desempeño diario.

- *Seminario de Atención Médica (SAM).* Permite adquirir competencias para usar el conocimiento intelectual en las circunstancias individuales del paciente; seleccionar, analizar y valorar la bibliografía médica de la especialidad, aplicándola con pertinencia a su quehacer médico cotidiano.
- *Seminario de Investigación (SI).* Permite aplicar los criterios de la metodología del enfoque científico, estrategias, instrumentos y técnicas de investigación médica en el campo de especialidad.
- *Seminario de Educación (SE).* El médico residente como educador ante sus pares, generaciones que le suceden, equipo de salud, pacientes, familiares y sociedad en general.

PUEM de Medicina Interna

El PUEM enfocado a la especialidad de Medicina Interna lo aprobó el Consejo Universitario el 21 de abril de 1994, con su última actualización en 2010 y ahora se encuentra en proceso de actualización.

El Plan de Estudios en Medicina Interna tiene en común, con las 78 especialidades avaladas por la UNAM, el seminario de investigación y el seminario de educación.

Particularidades del PUEM de Medicina Interna:

- El temario del Seminario de Atención Médica está organizado por unidades didácticas, separadas por año académico (**Cuadro 3**).
- En el Trabajo de Atención Médica se señala el número de procedimientos e



Cuadro 3. Seminario de Atención Médica, PUEM, Medicina Interna

Primer año	Segundo año	Tercer año	Cuarto año
Diabetes mellitus I	Enfermedades de las glándulas endocrinas I	Enfermedades de las glándulas endocrinas II	Enfermedades de las glándulas endocrinas III
Malnutrición	Aterosclerosis	Enfermedades del corazón y los vasos III	Enfermedades del corazón y los vasos IV
Síndrome metabólico	Enfermedades del corazón y los vasos II	Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias III	Enfermedades del sistema nervioso VI
Hipertensión arterial	Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias II	Enfermedades del aparato digestivo III	Enfermedades psiquiátricas IV
Enfermedades del corazón y los vasos I	Enfermedades del aparato digestivo II	Enfermedades broncopulmonares III	Problemas que requieren atención urgente IV
Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias I	Enfermedades broncopulmonares II	Enfermedades del sistema nervioso III	Enfermedades de la sangre, tejido linfóide y hematopoyético IV
Enfermedades psiquiátricas I	Enfermedades del sistema nervioso II	Enfermedades psiquiátricas III	Enfermedades de la piel VI
Problemas que requieren atención urgente I	Enfermedades psiquiátricas II	Problemas que requieren atención urgente II	Medicina perioperatoria
Infecciones I	Problemas que requieren atención urgente I	Infecciones III	Epidemiología clínica
Enfermedades osteoarticulares I	Infecciones II	Enfermedades del tejido conectivo III	Geriatría
Enfermedades del tejido conectivo I	Enfermedades osteoarticulares II	Enfermedades de la sangre, tejido linfóide y hematopoyético III	Economía de la salud
Enfermedades de la sangre, tejido linfóide y hematopoyético I	Enfermedades del tejido conectivo II	Enfermedades de la piel III	
Enfermedades de la piel I	Enfermedades de la sangre, tejido linfóide y hematopoyético II	Enfermedades de los oídos, nariz y garganta II	
Enfermedades de los ojos I	Enfermedades de la piel II	Enfermedades del aparato genital femenino II	
Enfermedades de los oídos, nariz y garganta I	Enfermedades de los ojos II	Enfermedades neoplásicas no clasificadas II	
Enfermedades del aparato genital femenino I	Enfermedades de los oídos, nariz y garganta II		
Ética médica	Enfermedades del aparato genital femenino II		
Profesionalismo médico	Enfermedades neoplásicas no clasificadas II		

Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Medicina Interna. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM; México, DF, 2010.

interpretaciones de gabinete que deberá realizar el alumno durante los cuatro años; con el objetivo de adquirir las competencias y habilidades necesarias en su formación como especialista.

Cursos de Medicina Interna avalados por la UNAM

La Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Facultad de Medicina, otorga el aval académico a 30 cursos para la especialización en Medicina Interna en diversas instituciones de salud a nivel nacional.

En la actualidad la Facultad de Medicina cuenta con una plantilla de 98 profesores titulares y adjuntos para los cursos de Medicina Interna y 852 residentes inscritos en los diferentes grados de la especialidad.⁷

El **Cuadro 4** muestra los cursos de Medicina Interna avalados por la UNAM

Características de las sedes para los cursos de Medicina Interna⁸

Los cursos de especialización en Medicina Interna tienen como objetivo la formación de especialistas con alto nivel académico y profesional, lo que conlleva a establecer criterios cualitativos referentes a las características generales que deben reunir las unidades sedes de los cursos universitarios y el personal docente de los mismos.

Estos criterios se consideran indispensables para asegurar el adecuado desarrollo y formación de los recursos humanos.

Características particulares de las sedes:

- Otorgar atención médica a pacientes con los padecimientos más representativos de la especialidad.

Cuadro 4. Cursos de Medicina Interna avalados por la UNAM, 2017

Clave	Sede
552	Centro Médico ABC
514	Fundación Clínica Médica Sur, A.C.
507	Hospital Ángeles Clínica Londres
515	Hospital Ángeles de las Lomas
483	Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos
484	Hospital Central Sur de Alta Especialidad
423	Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez
502	Hospital Español de México
342	Hospital General Dr. Miguel Silva
348	Hospital General Juan Ma. de Salvatierra
343	Hospital General de Acapulco
362	Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
344	Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours
205	Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez
303	Hospital General Dr. Manuel Gea González
113	Hospital General Regional Núm. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro
352	Hospital General Saltillo
207	Hospital General Tacuba
326	Hospital General Ticomán
302	Hospital Juárez de México
201	Hospital Regional 1º de Octubre
363	Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
353	Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca
355	Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío
206	Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza
203	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos
331	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
85	UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret
87	UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda



- Permitir un tiempo de dedicación adecuado para la atención médica cotidiana.
- Contar con expedientes médicos que reflejen el quehacer médico.
- Realizar sistemáticamente sesiones académicas, bibliográficas y actividades de investigación, así como tener acceso a bases de datos y bibliotecas físicas o digitales.
- Los profesores deben tener tiempo suficiente para las actividades docentes.
- Contar con la infraestructura necesaria para la impartición de un curso de especialización en Medicina Interna:
 - Debe ser una sede de segundo o tercer nivel de atención con servicio de hospitalización con un mínimo de 30 camas censables y un promedio de 250 consultas mensuales en la consulta externa.
 - Contar con laboratorios de rutina y algunos especializados, banco de sangre.
 - Servicios auxiliares de diagnóstico y de tratamiento como imagenología, endoscopia digestiva, broncoscopia, electrodiagnóstico, fisiología pulmonar y anatomía patológica.
 - Aulas y auditorios equipados con recursos audiovisuales y acceso a internet.
 - Bibliothemeroteca.
 - Departamento de enseñanza e investigación.
 - Diversos comités para el control de la práctica médica.

Características de los profesores de los cursos de Medicina Interna⁹

Para ser profesor de los cursos de especialización médica se requiere:

- Tener diploma de la especialidad en Medicina Interna, otorgado por institución de educación superior.
- Contar con la certificación vigente del Consejo Mexicano de Medicina Interna.
- Contar con experiencia docente en el nivel de la educación superior.
- Mostrar su participación regular en la divulgación del conocimiento médico (publicación de artículos en revistas indexadas, participación en cursos y congresos de la especialidad).
- Acreditar cursos de formación pedagógica, docente o ambas.
- Estar contratado en la unidad médica sede con horario matutino por un mínimo de seis horas diarias, con actividades de atención médica bien definidas en el servicio o departamento de la especialidad correspondiente.
- No ocupar un cargo administrativo en la sede o servicio.

Procedimientos para garantizar la calidad de los cursos

Los cursos de especialización en Medicina son evaluados y supervisados por el Subcomité de Medicina Interna dependiente de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM, con el objetivo de garantizar la calidad de la formación de los recursos humanos.

El Subcomité Académico de Medicina Interna es el cuerpo colegiado, encargado de asesorar a la Subdivisión de Especializaciones Médicas. Está integrado por profesores de los cursos avalados por la Facultad de Medicina y por médicos especialistas de reconocido prestigio; así como el presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna, que funge como invitado permanente. Entre las actividades de este Subcomité destaca la evaluación de los cursos avalados por la UNAM, la elaboración de reactivos para el examen departamental de la especialidad y la actualización del Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM).

Evaluación de las sedes

La Coordinación de Subcomités Académicos, con el apoyo del Subcomité de Medicina Interna, realiza supervisiones periódicas previa programación a los diferentes cursos avalados por la UNAM, los objetivos de las visitas de supervisión académica son evaluar:

- El campo clínico.
- Los recursos académicos.
- El apego del curso a los lineamientos del PUEM.
- El cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana para las residencias médicas.
- El grado de satisfacción de los residentes respecto al curso.
- La infraestructura de la sede.

Lo anterior con base en la documentación solicitada a la sede, como es la cédula de infraestructura, el programa operativo, los expedientes académicos de los residentes y la autoevaluación del curso realizada por el profesor titular.

La **Figura 2** señala el proceso durante las visitas de supervisión académica.

Evaluación departamental

Los médicos residentes inscritos en los cursos de Medicina Interna con aval de la UNAM realizan anualmente el examen departamental de la especialidad, con contenidos según el grado académico de cada residente.

El objetivo principal del examen departamental es evaluar los conocimientos adquiridos respecto a los seminarios de atención médica (SAM). Este examen evalúa el SAM y consta de 200 reactivos estructurados mediante casos clínicos seriados de tres a cuatro preguntas con cuatro opciones de respuesta cada uno y preguntas aisladas para evaluar algún rubro en específico. A partir del año 2018 se implementará la evaluación del seminario de investigación (SI) con 10 preguntas de opción múltiple dentro del examen departamental.

La Coordinación de Evaluación de la División de Estudios de Posgrado y los profesores de los cursos de Medicina Interna de la UNAM participan de forma activa en la calibración y actualización anual de los reactivos para el examen departamental, con la finalidad de resguardar la calidad en la evaluación de los residentes.

Cursos de Medicina Interna inscritos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad avalados por la UNAM

El Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) forma parte de la política pública de fomento a la calidad del posgrado nacional que el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología ha impulsado desde 1971.¹⁰

El PNPC tiene como objetivo reconocer la idoneidad de los cursos de posgrado y favorecer la movilidad nacional e internacional de los médicos residentes, con la finalidad de mejorar la competencia científica, tecnológica y humanística de los médicos especialistas en formación.¹¹

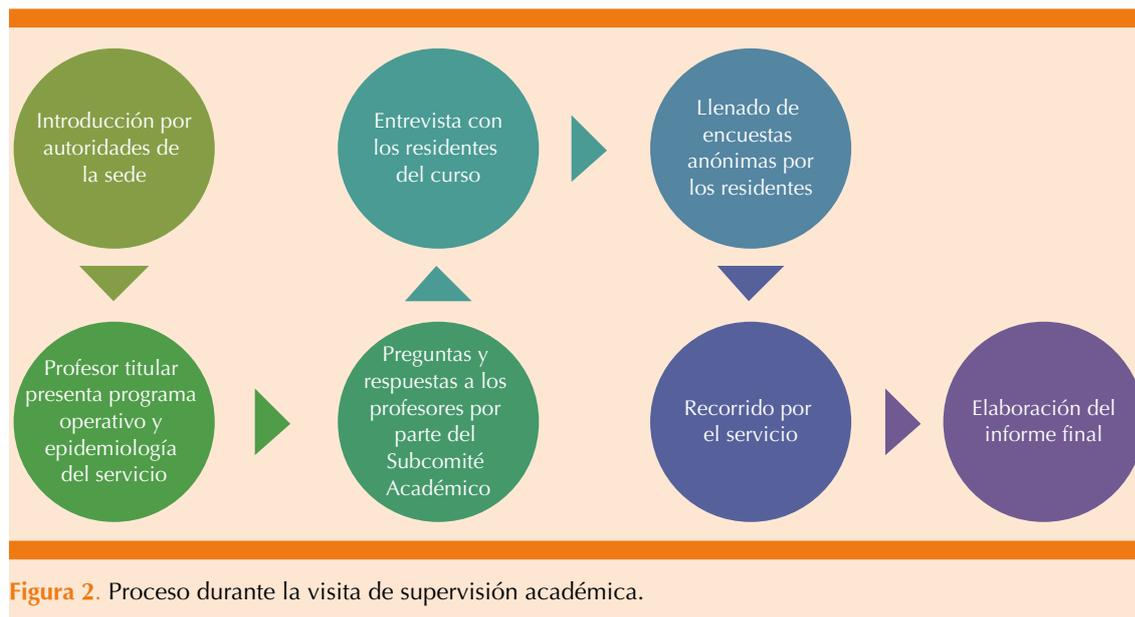


Figura 2. Proceso durante la visita de supervisión académica.

El padrón del PNPC consta de cuatro niveles a los que pueden integrarse los cursos de especialidad según sus características:¹²

- *Competencia internacional:* programas con movilidad internacional mediante convenios para estudiantes y profesores.
- *Consolidados:* programas con reconocimiento nacional por la excelencia y calidad en la formación de recursos humanos, productividad académica y colaboración con la sociedad.
- *En desarrollo:* programas con gran potencial de mejora a mediano plazo.
- *De reciente creación:* programas que satisfacen los criterios y estándares básicos del PNPC.

Hasta noviembre de 2017, 10 cursos de especialización en Medicina Interna a nivel nacional avalados por diversas instituciones educativas estaban inscritos en el PNPC en los niveles de programas en desarrollo y programas consolidados.

La Facultad de Medicina de la UNAM tiene 42 cursos de diversas especialidades médicas inscritos en el PNPC, de los que dos pertenecen a cursos de especialización en Medicina Interna, y para la convocatoria de 2017 concursaron dos cursos más de esta institución educativa.

CONCLUSIÓN

La Medicina Interna es una de las especialidades médicas troncales más importantes para nuestro país, por el tipo de población al que atiende y las enfermedades que engloba.

Desde su surgimiento hasta la actualidad, la Medicina Interna se encuentra en constante cambio, y el gremio médico en continua adaptación a esas innovaciones, con el objetivo de brindar la mejor atención a los pacientes.

Lo mismo sucede con las instituciones académicas, en este caso la UNAM, que desde la implementación de los primeros cursos de especialización en Medicina Interna en México y la creación del PUEM, ha actualizado su programa

para asegurar la mejor calidad en la formación de sus recursos humanos.

Tales actividades han llevado a la máxima casa de estudios a ser la universidad con más cursos de especialización en Medicina Interna en México, cursos que cuentan con la supervisión de un cuerpo colegiado que asegura su calidad y algunos, respaldados por el reconocimiento de CONACyT.

REFERENCIAS

1. ¿Sabe lo que es un médico internista y lo que puede hacer por usted? Consultado el 10 de noviembre de 2017, disponible en: <http://www.cmim.org/amedicoaint.php>
2. Historia reciente de la Medicina Interna en México, parte I Consultado el 10 de noviembre de 2017, disponible en: <http://www.cmim.org/ahistoriami01.php>
3. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Medicina Interna: Reseña histórica de la especialidad. DEP de la FacMed, UNAM; México, D.F. 2010. págs. 3-4.
4. Ibidem.
5. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Medicina Interna. DEP de la FacMed, UNAM; México, D.F. 2010.
6. Historia reciente de la Medicina Interna en México, parte II Consultado el 13 de noviembre de 2017, disponible en: <http://www.cmim.org/ahistoriami02.php>
7. Base de datos de profesores en los cursos de Medicina Interna. SIDEPE, FMPosgrado. Consultado el 14 de noviembre de 2017, disponible en: <http://www.sidepe.fmposgrado.unam.mx>
8. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Medicina Interna: Programa Académico. DEP de la FacMed, UNAM; México, D.F. 2010. pág. 25.
9. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Medicina Interna: Características de los profesores. DEP de la FacMed, UNAM; México, D.F. 2010. pág. 23.
10. Programa Nacional de Posgrados de Calidad. Consultado el 25 de noviembre de 2017, disponible en: <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/becas-y-posgrados/programa-nacional-de-posgrados-de-calidad>
11. Convocatoria para ingreso al PNPC, DEP, FacMed UNAM. Consultado el 25 de noviembre de 2017, disponible en: <http://www.fmposgrado.unam.mx/pnpc/convocatoriaPNPC.pdf>
12. Programa Nacional de Posgrados de Calidad. Consultado el 25 de noviembre de 2017, disponible en: <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/becas-y-posgrados/programa-nacional-de-posgrados-de-calidad>

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



El riesgo de influenza
está en todas partes.

Seltaferon[®]
Osetamivir 75

también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 171300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179A2016 SSA IV





Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea

Mario Ramón García-Arias,¹ Leticia Ramírez-García,³ Adriana Paula Matamoros-Mejía,³ Lidia Araceli Armengual-Rodríguez,⁴ María Irene Rivera-Salgado,⁵ Rosa María Vicuña-González,⁵ Alejandra Espino-Bazán,⁶ Rodolfo Ramírez-Del Pilar²

Resumen

La enfermedad de Castleman es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos con dos formas de manifestación: variedad unicéntrica y multicéntrica. En términos histológicos se caracteriza por ganglios linfáticos con hiperplasia del centro germinal y aumento en la vascularidad. Se comunica el caso de una paciente de 70 años de edad con antecedente de trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, que acudió a consulta por padecer astenia, pérdida de peso, dolor abdominal y disnea de evolución progresiva; a la que se le encontró un tumor retroperitoneal y derrame pleural derecho. Se plantea el abordaje del caso y se revisa la bibliografía, ya que se estima la incidencia en 21-25 casos por un millón de habitantes, sólo 14% de los casos reportados con manifestación retroperitoneal.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman; trastornos linfoproliferativos; derrame pleural.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):321-326.

Multicentric Castleman's disease in a patient post-transplanted of bone marrow.

Mario Ramón García-Arias,¹ Leticia Ramírez-García,³ Adriana Paula Matamoros-Mejía,³ Lidia Araceli Armengual-Rodríguez,⁴ María Irene Rivera-Salgado,⁵ Rosa María Vicuña-González,⁵ Alejandra Espino-Bazán,⁶ Rodolfo Ramírez-Del Pilar²

Abstract

Castleman's disease is a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders (LPD'S), which has two types of presentation, unicentric (UCD) and multicentric (MCD) variety. Histologically it is characterized by lymph nodes with hyperplasia of germinal centers and increased vascularity. This article reports the clinical case of a 70-year-old female with previous autologous haematopoietic stem

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

³ Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito, Departamento de Patología.

Hospital Regional de Poza Rica, Petróleos Mexicanos, Poza Rica, Veracruz.

⁵ Médico adscrito, Departamento de Patología.

⁶ Residente de Patología, Departamento de Patología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 12 de julio 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia

Dr. Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Ramírez-García L, Matamoros-Mejía AP, Armengual-Rodríguez LA y col. Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):321-326.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1532>

cell transplant. She arrived with asthenia, weight loss, abdominal pain and progressive dyspnea. A retroperitoneal tumor and right pleural effusion were found. Clinical approach and bibliographic review are reported, the incidence estimation for this disorder is 21-25 cases per million population, and only 14% of reported cases had a retroperitoneal presentation.

KEYWORDS: Castleman's disease; Lymphoproliferative disorders; Pleural effusion.

ANTECEDENTES

En 1954 Benjamín Castleman describió la enfermedad de Castleman en un paciente con sospecha de timoma, posteriormente, en 1956, realizó la descripción en una serie de 13 casos de masas mediastinales,¹ en los que describió histológicamente la existencia de folículos con centro germinal atrófico, rodeado de una zona de manto prominente con pequeños linfocitos con una morfología característica "en capa de cebolla".²

La incidencia reportada de este trastorno linfoproliferativo ha sido baja, hasta 1984 en todo el mundo se tenía registro de sólo 235 casos.³ En la actualidad, aunque se considera subdiagnosticada, se calcula una incidencia de enfermedad de Castleman de 21 a 25 casos por millón de personas/año, sólo 14% de los casos reportados con manifestación retroperitoneal.^{4,5}

Se acepta el epónimo de enfermedad de Castleman en tres variedades histopatológicas de trastornos linfoproliferativos subclasificados por Keller:⁶ variedad hialino-vascular (HV es la más frecuente: hasta 90%²), variedad de células plasmáticas (PC) y variedad mixta (o tipo células plasmáticas hialino-vascular). En términos clínicos, la enfermedad de Castleman puede

ser unicéntrica (también llamada localizada) o multicéntrica, esta última representa aproximadamente 23% de los casos.^{5,7}

La forma localizada usualmente tiene un curso benigno y se alivia en la mayoría de las veces con la escisión quirúrgica de los nódulos linfáticos afectados.⁸ En contraste, en la forma multicéntrica, si bien es menos frecuente, sus manifestaciones son sistémicas, con afección de más de una región, tiene un curso potencialmente maligno.^{9,10}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años de edad, originaria de Chihuahua, Chihuahua, residente de Poza Rica, Veracruz, sin antecedentes de toxicomanías ni de enfermedades crónicas. En 2011 se le diagnosticó mieloma múltiple IgG kappa estadio clínico III-B, recibió quimioterapia con bortezomib + lenalidomía + dexametasona; finalmente se realizó trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas en noviembre de 2013; en esa ocasión tuvo fibrilación auricular, extrasístoles e hipotensión resistente con recuperación, debido a toxicidad a dimetil sulfóxido. Permaneció asintomática durante seis meses, posterior a lo cual fue dada de alta.

En noviembre de 2016 acudió nuevamente al servicio de urgencias por padecer astenia, adinamia, pérdida de peso y dolor en el epigastrio, de tipo urente, transictivo. Se realizó un ultrasonido abdominal que reportó probable lesión hepática con infiltración a epiplón, los marcadores tumorales se reportaron alterados: Ca 125 en 579.3 ng/mL y Ca 19.9 en 87 U/mL. La tomografía abdominal con doble contraste mostró un tumor retroperitoneal y derrame pleural derecho de más de 50% del área pulmonar total. Fue valorada por el servicio de hematología donde se consideró la posibilidad de recaída del mieloma múltiple o una segunda neoplasia (**Figuras 1 y 2**).

Durante su hospitalización se realizaron los siguientes estudios:

Toracocentesis evacuadora y diagnóstica: la citología de líquido pleural reportó cocos grampositivos, eritrocitos 30-35/campo y leucocitos 1400, recibió fluoroquinolona y egresó por mejoría, posteriormente el estudio citopatológico reportó compatibilidad con plasmocitoma.

Inmunofenotipo en muestra de médula ósea: células viables 91.8%, sin aislamiento de células sugerentes de malignidad.

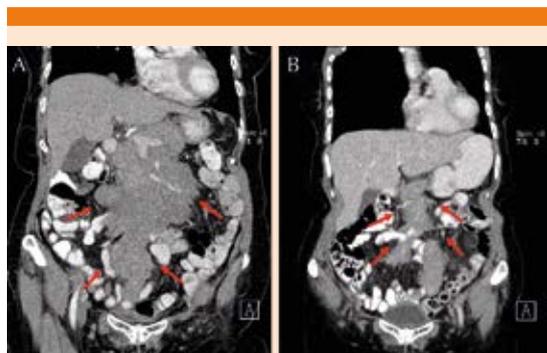


Figura 1. A. Tumor retroperitoneal corte coronal, previo a quimioterapia. B. Tumor retroperitoneal corte coronal, con disminución del tamaño posterior a ciclo de quimioterapia.

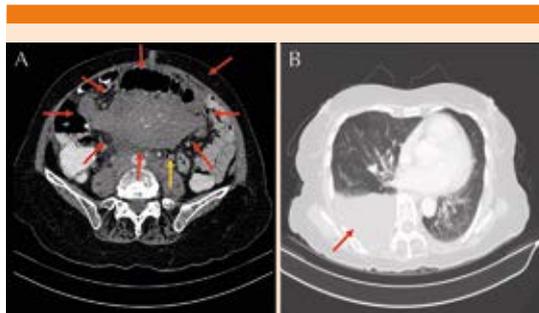


Figura 2. A. Tumor retroperitoneal en corte axial (flecha roja), conglomerado ganglionar (flecha amarilla). B. Derrame pleural derecho (ventana para pulmón).

Electroforesis de proteínas: proteínas totales 6.5 g/dL, albúmina 3.2 g/dL, globulinas 3.3, gammaglobulina 1.4 g/dL, relación albúmina-globulina 1.0.

Inmunofijación de proteínas en sangre: banda monoclonal: IgG: 1569 mg/dL.

Biopsia incisional de tumor retroperitoneal: tejido linfoide maduro, compatible con linfoma no Hodgkin con granulomas tipo Castleman. Con segunda interpretación en el Servicio de Patología el reporte fue de ganglio linfático con enfermedad de Castleman variedad hialino-vascular (**Figura 3**).

Reporte de inmunohistoquímica: CD 68: negativo, CD 3: positivo reactivo, CD 20: positivo reactivo, CD 138: negativo, BcL-2: negativo en centro germinal, BcL-6: positivo focal, CD 21: positivo en el centro germinal (**Figura 4**).

Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica por biopsia de tumor retroperitoneal de variedad histopatológica hialino-vascular, afección pleural, manifestaciones sistémicas y bioquímicas (hipergammaglobulinemia), por lo que se inició tratamiento con

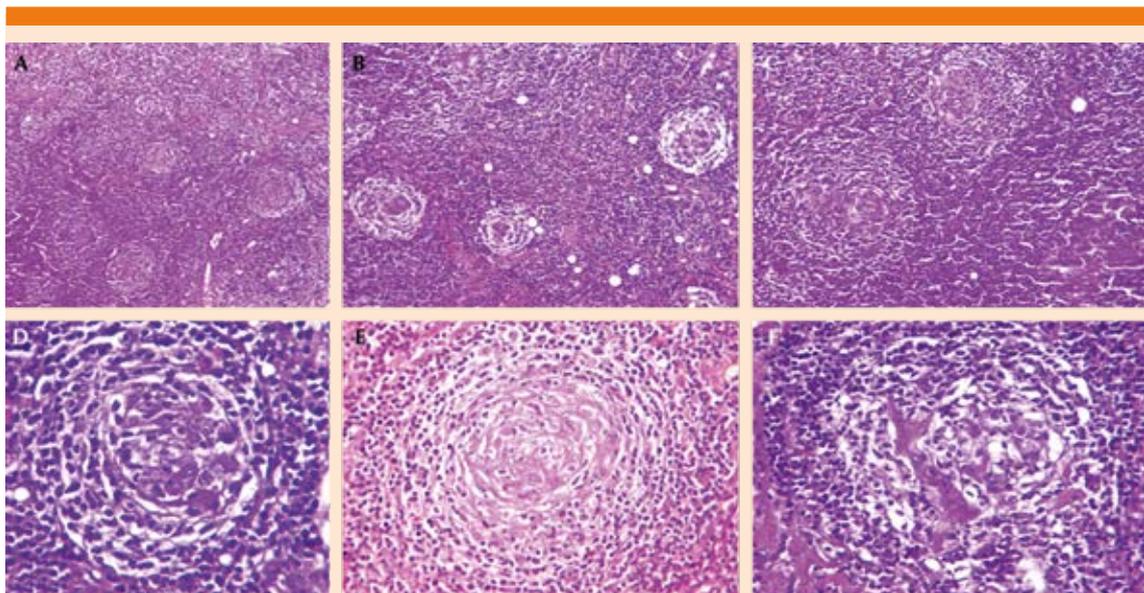


Figura 3. Ganglio linfático que muestra hiperplasia folicular. Fotos panorámicas en las que se observan folículos linfoides de diferentes tamaños (A, B, C). A mayor detalle se observan capas concéntricas de linfocitos en la periferia de los centros germinales, con aspecto en tela de cebolla (D, E), así como vasos de pared hialinizada en el centro de un folículo linfoide (F).

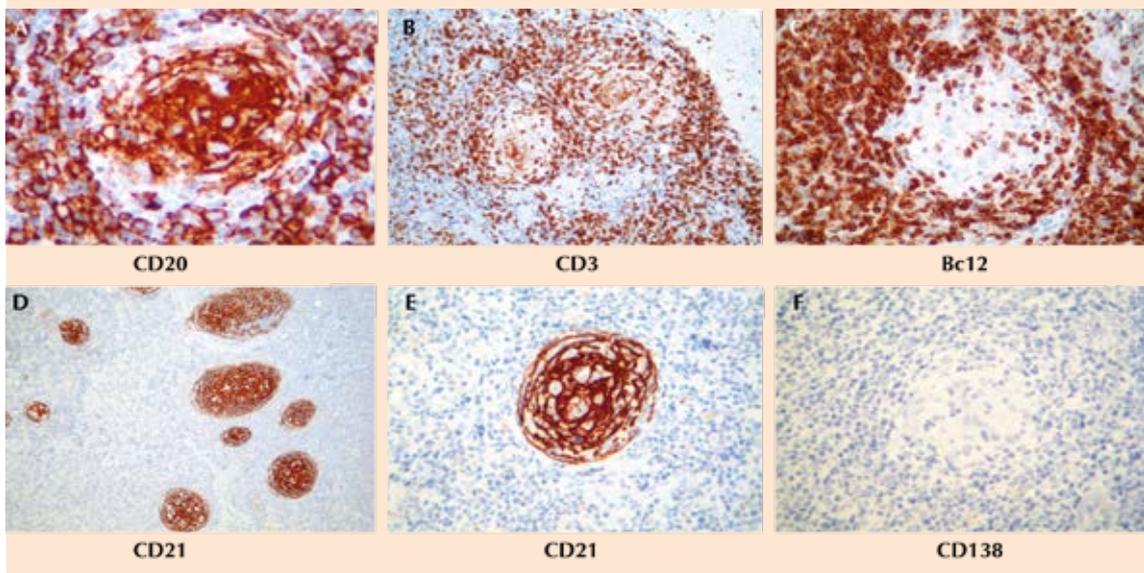


Figura 4. Reacciones de inmunohistoquímica que muestran positividad para CD20 en linfocitos B del centro germinal (A), para CD3 en linfocitos del manto y de la zona interfolicular (B), negatividad para bcl-2 en la zona del centro germinal (C) y positividad para CD21 en células dendríticas foliculares de los centros germinales (D, E). No se encontraron células plasmáticas, evidenciadas con esta reacción para CD138 que resultó negativa (F).



quimioterapia al momento con adecuada tolerancia y mejoría clínica.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman tiene baja incidencia, es más frecuente en los adultos jóvenes, comúnmente se manifiesta como una masa con media de tamaño de 5.5 cm; presente principalmente en el tórax (24%), el cuello (20%), el abdomen (18%), el retroperitoneo (14%), los sitios menos comunes son las axilas, las articulaciones y la pelvis,⁴ con ligero predominio en el sexo masculino en algunas revisiones,¹¹ por lo que el caso clínico queda fuera de las manifestaciones más comunes de la enfermedad, más aún, los trastornos linfoproliferativos postrasplante sobrevienen con mayor incidencia posterior a trasplante de órganos sólidos, mientras que en los trasplantes alogénicos de médula ósea la frecuencia global es inferior a 1%.¹² No se cuenta con la incidencia precisa de la enfermedad de Castleman en este grupo específico de pacientes, lo que da relevancia al caso comunicado.

La paciente se diagnosticó con la variedad histológica del subtipo hialino vascular. Este subtipo es el más frecuente y se caracteriza por folículos con centro germinal atrófico, rodeado de una zona de manto prominente (con pequeños linfocitos). Los centros germinales generalmente no contienen linfocitos, sino una población residual de células dendríticas que frecuentemente expresan CD21, CD23, CD35, y el receptor de factor de crecimiento epidermoide. La morfología característica por las células dendríticas se conoce como “en capa de cebolla”.^{13,14}

La enfermedad de Castleman multicéntrica engloba un espectro de condiciones que dan lugar al solapamiento de manifestaciones clínico-patológicas que hace necesario tomar en cuenta una amplia variedad de diagnósticos

diferenciales según los síntomas y signos que manifieste cada paciente.^{15,16}

El mecanismo patogénico fundamental implicado es la actividad desregulada de citocinas,¹⁷ principalmente interleucina 6 en los centros germinales e incluyen nódulos linfáticos de múltiples regiones, lo que ha abierto la puerta al inicio de estudios que tienen como blanco terapéutico tratamientos biológicos dirigidos a esta interleucina.¹⁸ Mientras tanto, la mayor tasa de remisión sostenida se da con la combinación de tratamientos que usualmente se prescriben para tratar linfomas;¹⁶ sin embargo, los beneficios y efectos adversos deben ser equilibrados, especialmente en pacientes mayores con mal estado general.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Castleman se ha relacionado con diversos factores causales, entre los que destacan la inflamación crónica, estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad. La paciente del caso comunicado tenía el antecedente de quimioterapia para tratar mieloma múltiple y trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas. Para establecer el diagnóstico definitivo se precisó la biopsia compatible junto con el cuadro clínico, que se complementó con pruebas de laboratorio e imagen que permitieron establecer el diagnóstico diferencial adecuado, a pesar de que salió del común epidemiológico por la baja incidencia de la enfermedad y por la variedad de manifestación. El tratamiento en la variedad multicéntrica es con quimioterapia, la administración de tratamientos biológicos como anticuerpos monoclonales depende de los resultados de inmunohistoquímica y se espera un futuro prometedor con el blanco terapéutico en la interleucina 6. Por último, el seguimiento a mediano y largo plazos y la vigilancia periódica nos permitirán detectar recurrencias de la enfermedad o degeneración en otras malignidades.

REFERENCIAS

1. Castleman, B, Ikerson I, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956;9(5):822-830.
2. Said, J. Multicentric Castleman disease: consensus at last? *Blood* 2017;129(12):1569-1570.
3. Spencer TD, Maier RV, Olson HH. Retroperitoneal giant lymph node hyperplasia A case report and review of the literature. *Am Surg* 1984;50(9):509-514.
4. Kinjal, V. A case of Castleman's disease that presented as a retroperitoneal mass. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(5).
5. Munshi N. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1252-1260.
6. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph-node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29(3):670-683.
7. Yalcin A, Avci A. Castleman's Disease. *Internet J Hematol* 2007;4(2):1-6.
8. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3(9):1202-1216.
9. Mccarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21(4):291-310.
10. Li Y, Meifeng T, Cortes J, Zijun Y. Clinical and pathological characteristics of HIV-and HHV8- negative Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1658-1668.
11. Chan HKL, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *Blood Med* 2016;3(7):145-158.
12. Escrivá AA, Gómez J, Munárriz B. Trastornos linfoproliferativos postraplante. *Med Clin* 1998;111(1):32-26.
13. Frazier AA. Unicentric versus multicentric Castleman disease. *Radiographics* 2016;36(5):1308.
14. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):346-364.
15. Fajgenbaum D, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/ idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1646-1657.
16. Zapata SA, López R, Scherling AA. Enfermedad de Castleman multicéntrica tipo hialino-vascular en paciente inmunocompetente. *Gac Med Mex* 2015;151(1):648-654.
17. Hao-wei W, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol* 2016;33(5):293-306.
18. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa Z. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106(8):2627-2632.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

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

Síndrome de onda J en paciente con quemadura eléctrica. ¿Causalidad o casualidad?

Raúl Carrillo-Esper,¹ Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano,² Jorge Raúl Carillo-Córdova,³ Dulce María Carrillo-Córdova,⁴ Carlos Alberto Carrillo-Córdova⁴

Resumen

El corazón es uno de los órganos más vulnerables en la lesión inducida por electricidad. Pueden sobrevenir varias arritmias y manifestaciones electrocardiográficas de las que destacan asistolia, fibrilación ventricular, QT prolongado, bloqueo de rama derecha, bloqueo cardiaco completo, fibrilación auricular, bradicardia y extrasístoles auriculares y ventriculares, entre otras. El síndrome de onda J es un espectro de alteraciones eléctricas cardiacas que se distingue por la existencia de ondas J (ondas de Osborn) y riesgo elevado de fibrilación ventricular. Las afecciones que incluye este síndrome se distinguen por características comunes en lo referente a sus bases celulares e iónicas, factores de riesgo y patrones evolutivos. El objetivo de este artículo es describir el caso de un paciente que tuvo manifestaciones electrocardiográficas de síndrome de onda J asociado con quemadura eléctrica, su causalidad o casualidad y revisar la bibliografía relacionada con esta interesante entidad electrocardiográfica.

PALABRAS CLAVE: Quemadura eléctrica; fibrilación ventricular.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):327-334.

J wave syndrome in a patient with electrical burn. Causality or coincidence?

Raúl Carrillo-Esper,¹ Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano,² Jorge Raúl Carillo-Córdova,³ Dulce María Carrillo-Córdova,⁴ Carlos Alberto Carrillo-Córdova⁴

Abstract

Heart is one of the most vulnerable organs in electrical injury. Various arrhythmias and electrocardiographic manifestations develop at the time of injury, these include asystole, ventricular fibrillation, QT-prolongation, right bundle branch block, complete AV block, auricular fibrillation, bradicardia and ventricular extrasystoles. J wave syndrome is a spectrum of electrical cardiac alterations characterized by the

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

² Director de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

³ Servicio de Cirugía Plástica. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

⁴ Pasante de Servicio Social, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 17 de julio 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Díaz Ponce-Medrano JA, Carillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova DM y col. Síndrome de onda J en paciente con quemadura eléctrica. ¿Causalidad o casualidad? Med Int Méx. 2018 mar;34(2):327-334.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1910>

appearance of J waves (Osborn wave) with a risk of ventricular fibrillation. These entities share a similar ionic and cellular basis, risk factors and similar outcomes. The aim of this report is to describe a 23-year old patient who developed J wave syndrome associated to electrical injury, its causality or fortuity and review the literature related to this interesting electrocardiographic entity.

KEYWORDS: Electrical injury; Ventricular fibrillation.

ANTECEDENTES

Las lesiones secundarias a electricidad son frecuentes y se asocian con morbilidad y mortalidad significativas. Se manifiestan con más frecuencia como accidente laboral, aunque también son un problema doméstico, en especial en la población pediátrica. En Estados Unidos son causantes de aproximadamente 500 muertes por año.¹

La extensión y gravedad de la lesión inducida por electricidad depende de la intensidad de la corriente eléctrica, que de acuerdo con la ley de Ohm, es directamente proporcional al voltaje e inversamente proporcional a la resistencia a su flujo, la vía de entrada, el tiempo de contacto y el tipo de corriente, en el entendido que la corriente alterna es más peligrosa que la directa. Los mecanismos de lesión por electricidad son directos e indirectos. Del primero destaca la lesión inducida por la electricidad *per se* a su paso por los tejidos, en especial como ocurre en el corazón, la piel y los sistemas nervioso y respiratorio. El indirecto es secundario a la lesión térmica que se genera por el paso de la corriente de electrones y que produce quemaduras.²

El corazón es uno de los órganos más vulnerables a la corriente eléctrica, la que a su paso puede condicionar alteraciones del ritmo, de la conducción y diversas alteraciones electro-

cardiográficas, ruptura miocárdica o valvular, derrame pericárdico y cambios estructurales en las arterias coronarias y en pequeños vasos miocárdicos. Las alteraciones del ritmo, la conducción o de ambas pueden aparecer de manera tardía, manifestándose como síndrome de seno enfermo o arritmias ventriculares malignas; desde el punto de vista histopatológico, en estos enfermos destacan la necrosis y fibrosis en parches, por lo que algunos autores recomiendan un seguimiento estrecho hasta un año después de la quemadura.³⁻⁶

En 2004 Yan definió al síndrome de onda J como una entidad diferente y con características propias. Su manifestación es heterogénea, pero tiene como común denominador la existencia electrocardiográfica de onda J (onda de Osborn) y riesgo elevado de fibrilación ventricular. En el síndrome de J se incluyen al síndrome de Brugada, la fibrilación ventricular idiopática con la existencia de ondas J en las derivaciones inferiores, el síndrome de repolarización temprana, arritmias adquiridas asociadas con la elevación del segmento ST y la hipotermia (**Cuadro 1**).^{7,8}

El objetivo de este trabajo es describir el caso de un paciente con quemadura eléctrica que tuvo manifestaciones electrocardiográficas de síndrome de onda J, discutir su probable asociación con la lesión cardiaca inducida por electricidad



Cuadro 1. Variantes del síndrome de onda J

Características	Hereditarias				Adquiridas	
	Síndrome de repolarización temprana tipo 1	Síndrome de repolarización temprana tipo 2	Síndrome de repolarización temprana tipo 3	Síndrome de Brugada	TV/FV mediada por isquemia	TV/FV mediada por hipotermia
Edad media del primer episodio	35 años				30-40 años	
Localización anatómica	Anterolateral, ventrículo izquierdo	Inferior, ventrículo izquierdo	Ventrículos derecho e izquierdo	Ventrículo derecho	Ventrículos derecho e izquierdo	Ventrículos derecho e izquierdo
Derivadas con onda J/ punto J	I, V4-V6	II, III, aVF	global	V1-V3	Cualquier derivación	Cualquier derivación
Respuesta de la onda J						
Bradicardia o pausa	↑	↑	↑	↑	N/D	N/D
Bloqueadores de los canales de Na	↓→	↓→	↓→	↑	N/D	N/D
Predominio masculino	75%			80%		
Sexo predominante	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Cualquiera
TV/FV	Raro, común en atletas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta a quinidina						Poca información
Onda J/elevación ST	↓	↓	↓	↓		
TV/FV	↓	↓	↓	↓		□
Respuesta a isoproterenol	Poca información				N/D	N/D
Onda J/elevación ST	↓	↓		↓		
Tv/FV	↓	↓		↓		
Mutaciones genéticas	CACNA1C CACNB2B	KCNJ8 CACNA1C CACNB2B	CACNA1C	SCN5A CACNA1C CACNB2B KCNE3 ABCC9 MOGI HCN4 KCNE5	SCN5A	N/D

TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; N/D: no disponible.

y revisar conceptos actuales de esta interesante entidad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 26 años de edad, de ocupación electricista, previamente sano, practicaba ejercicio con regularidad y sin antecedentes de

importancia. Recibió descarga eléctrica de alta energía (1000 volts), con entrada en el segundo dedo de la mano derecha y salida en el antebrazo izquierdo. De acuerdo con lo que refirió el paciente, el contacto con la fuente fue de no más de tres segundos; fue proyectado a un metro de distancia sin perder el conocimiento. A su ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) se

encontró con frecuencia cardíaca de 50/minuto, presión arterial de 130/80 mmHg, temperatura de 36.5°C, frecuencia respiratoria de 14/minuto, saturación al aire ambiente de 96%. Consciente y orientado. Al interrogatorio refirió dolor 4 de 10 y sensación de hormigueo en la mano derecha. Dolor 5 de 10 en el antebrazo y la mano izquierda. Sin disnea ni dolor torácico. A la exploración física se evidenciaron ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos, pulso rítmico de buena intensidad y con tendencia a la bradicardia. Segundo dedo de la mano derecho frío, cianótico y con quemadura de segundo grado profundo y tercer grado en su base y el tercio proximal, con pérdida de sustancia. Movilidad limitada. En el tercio distal del antebrazo izquierdo se observó desepitelización con exposición de la dermis y quemadura de segundo grado en el borde lateral de la mano correspondiente a la zona de salida de la corriente eléctrica (**Figura 1**).



Figura 1. Manifestaciones cutáneas relacionadas con quemadura eléctrica. **A.** Zona de entrada con desepitelización y necrosis. **B.** Zona de salida con amplia pérdida de piel y lesiones ampollosas.

Resultados de los exámenes de laboratorio: hemoglobina de 15 g/dL, leucocitosis de 15,000 con desviación a la izquierda. Enzimas cardíacas con moderada elevación de CPK-MB y de troponina. El resto de los exámenes estaba dentro de lo normal. En el electrocardiograma de superficie se observó bradicardia sinusal con frecuencia de 50/minuto, QT corregido por método de Bazett en 410 msec, llamó la atención el supradesnivel del punto J con imagen de cubeta y la inscripción de una onda con deflexión positiva posterior al complejo QRS (onda de Osborn) en prácticamente todas las derivaciones, las bipolares y las torácicas. De V1 a V3 presencia de onda U (**Figura 2**). El ecocardiograma fue normal.

El paciente permaneció internado en la unidad de terapia intensiva durante 96 horas. Durante su estancia se practicó desbridación y curación de las quemaduras y monitoreo electrocardiográfico y hemodinámico estrecho. No tuvo deterioro hemodinámico ni arritmias de ningún tipo, recuperó la frecuencia cardíaca con promedio de 70 latidos por minuto persistiendo con el patrón electrocardiográfico comentado sin mostrar cambios cuatro semanas después de haber sido dado de alta del hospital, tiempo en el que el paciente no tuvo ninguna manifestación cardio-

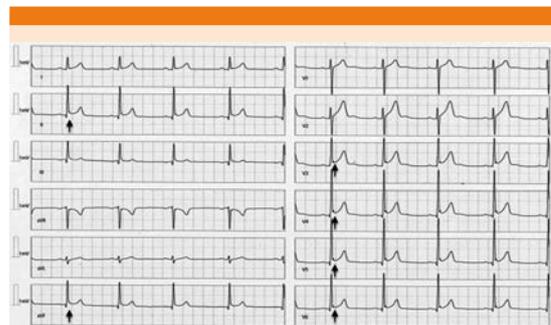


Figura 2. Electrocardiograma en el que se observa supradesnivel del segmento ST y la inscripción de onda J como una deflexión positiva posterior al complejo QRS (flechas).



vascular. Continuó en vigilancia por el servicio de Cardiología.

DISCUSIÓN

El paso de la corriente eléctrica a través del corazón condiciona disfunción de la microcirculación, necrosis en parches y alteraciones del sistema electrofisiológico, lo que ocasiona arritmias y alteraciones en la conducción. De éstas destacan bradicardia sinusal, taquicardia, arritmias supraventriculares, especialmente fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular, bloqueos de conducción particularmente el bloqueo AV de primer grado y el bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His, alargamiento del QT, alteraciones del segmento ST, fibrilación ventricular y asistolia. Estas alteraciones eléctricas se manifiestan habitualmente de manera temprana, en especial en las primeras 24 a 36 horas, pero en ocasiones pueden ser tardías, que se definen como las que inician a las 48 horas de la lesión, que pueden ser graves y poner en riesgo la vida del enfermo. De los mecanismos fisiopatológicos que explican su génesis destacan la aparición de focos arritmogénicos en las zonas de necrosis miocárdica, disfunción de las bombas de membrana en especial la ATPasa de Na/K, e hipoxia, esta última secundaria a alteraciones de la función de la ventilación por contracción tetánica de los músculos respiratorios.^{9,10}

Por las arritmias descritas, en especial la fibrilación ventricular, se ha evaluado en diferentes estudios la necesidad del monitoreo electrocardiográfico continuo, que de acuerdo con estudios publicados puede ser de 6 a 24 horas, lo que deja fuera la evaluación y seguimiento de pacientes con riesgo de padecer arritmias tardías. Asimismo, puede caerse en el extremo de una sobreevaluación de enfermos, evento con bajo perfil de costo/efectividad y costo/beneficio. Por este motivo se han determinado

factores de riesgo que predicen la probabilidad de cursar con esta complicación de la lesión cardíaca por electricidad y que son de utilidad en la toma de decisiones, en especial del internamiento del paciente para el monitoreo electrocardiográfico continuo por al menos 24 horas o hasta que éstas remitan. Los factores de riesgo de arritmias y alteraciones del ritmo y la conducción son: corriente de alto voltaje (> 500 V) y amperaje, pérdida de la conciencia, paro cardíaco en el sitio del accidente, alteraciones electrocardiográficas y la aparición de arritmias durante el traslado y el ingreso al hospital o a la unidad de cuidados intensivos, de las que destacan bloqueo de rama derecha del haz de His, bradicardia y taquicardia sinusales, alteraciones del segmento ST y de la onda T, sitio de entrada de la corriente eléctrica en el tórax, elevación de troponina y que el paciente haya tenido contracciones tetánicas. Algunos autores, como Bailey, están en desacuerdo con algunos factores de riesgo comentados, porque concluyó, con base en su estudio en el que se incluyeron 134 pacientes reclutados de 21 centros, que los pacientes asintomáticos y sin alteraciones electrocardiográficas de ingreso a pesar de haber tenido entrada transtorácica de la corriente eléctrica, lesión por alta energía (> 1000 V) o contracturas tetánicas no requieren monitoreo continuo. Las concentraciones de CPK-MB por sí solas no se consideran marcador para la indicación de ingreso hospitalario y monitoreo continuo. Blackwell desarrolló un algoritmo para facilitar la toma de decisiones en relación con el monitoreo continuo en pacientes con lesión cardíaca por electricidad (**Figura 3**).¹⁰⁻¹⁷

Las alteraciones electrocardiográficas que motivaron el ingreso del enfermo a la unidad de terapia intensiva y la indicación de monitoreo electrocardiográfico continuo se caracterizaron por la existencia de bradicardia sinusal, elevación ascendente y cóncava del segmento ST con inscripción de onda J (onda de Osborne)

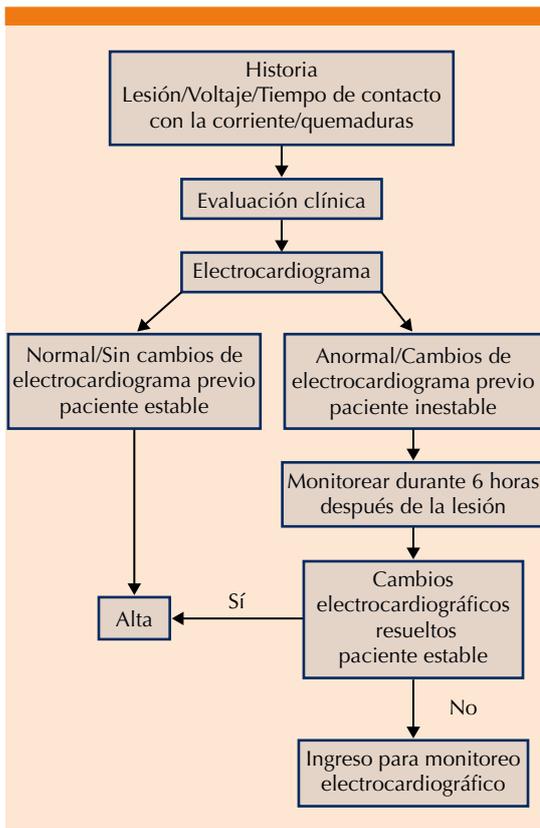


Figura 3. Algoritmo para toma de decisiones en relación con monitoreo electrocardiográfico en pacientes con quemadura eléctrica.

en prácticamente todas las derivaciones y la existencia de ondas U de V1 a V3, patrón electrocardiográfico que no se había descrito en asociación con lesión cardíaca por electricidad y que cumple con criterios para el diagnóstico de síndrome de onda J, lo que representó para su análisis un interesante ejercicio deductivo dirigido a dilucidar si esta manifestación electrocardiográfica tenía una relación de causalidad con la lesión inducida por electricidad o si era casual, lo que en este sentido significa que el paciente ya cursaba con éstas, sin tener relación causa-efecto con la quemadura eléctrica.

En el electrocardiograma de superficie el punto J (*junction point*) se inscribe en la unión del

complejo QRS con el segmento ST. Desde el punto de vista electrocardiográfico, representa el final de la despolarización y el inicio de la repolarización. La onda J, también conocida como onda de Osborn, es una deflexión positiva que se inscribe inmediatamente después del complejo QRS, dando una imagen de punta y domo, en ocasiones puede quedar oculta dentro del complejo QRS, evento que se representa en el electrocardiograma de superficie como elevación del punto J o elevación del segmento ST. La onda J, el segmento ST y la onda U representan la repolarización cardíaca. En 1953 se describió en un modelo experimental de hipotermia, denominándose inicialmente como “corriente de daño” y se correlacionó con la acidosis, premisa que se descartó posteriormente. Litovsky y su grupo postularon que su inscripción estaba relacionada con una corriente de fuga dependiente de potasio durante la fase inicial de la repolarización (I_{to}) sensible a 4-aminopiridina y de predominio en el epicardio, lo que condiciona un gradiente eléctrico transmural (epicardio-endocardio). A partir de este y otros estudios se concluyó que la causa primaria de la onda de Osborn es un gradiente de voltaje transmural asociado con la expresión heterogénea de la corriente I_{to} ventricular (**Figura 4**).

El síndrome de onda J se ha vinculado con diferentes padecimientos, de los que destacan la hipercalcemia, lesión cerebral aguda, hemorragia subaracnoidea, síndromes coronarios agudos, síndrome de Brugada y síndromes de repolarización temprana. A partir de su descripción original se confirmó en un buen número de estudios su correlación con la repolarización temprana y su potencial arritmogénico, en especial su relación con arritmias ventriculares malignas y muerte súbita.¹⁸⁻²²

El síndrome de onda J representa un espectro de entidades caracterizadas por mostrar onda de Osborn y riesgo elevado de fibrilación ventri-

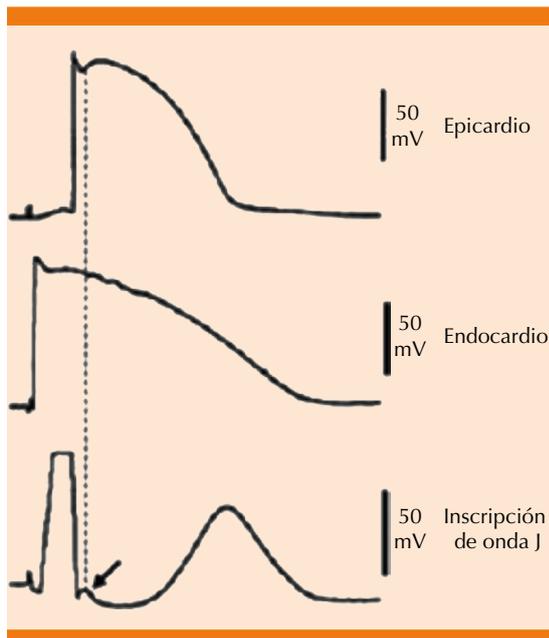


Figura 4. Gradiente eléctrico epicárdico/endocárdico (corriente I_{to}) que determina la inscripción de la onda J en el electrocardiograma.

cular. Desde el punto de vista electrofisiológico, es un trastorno de la repolarización temprana caracterizado por una corriente I_{to} acentuada, en la que el isoproterenol y la quinidina (suprimen pospotenciales tardíos) disminuyen su flujo, la inscripción de la onda J y el riesgo de padecer fibrilación ventricular.²³

El síndrome de onda J incluye afecciones cuya causa puede ser genética o adquirida. De las genéticas destacan las tres variantes de repolarización temprana y el síndrome de Brugada, y de las adquiridas el secundario a isquemia cardiaca, hipotermia y una variante benigna que se manifiesta en gente joven y deportista. Por lo anterior, es importante establecer el diagnóstico diferencial y estratificar el riesgo, para poder establecer el diagnóstico adecuado, lo que tiene implicaciones terapéuticas y diagnósticas de gran trascendencia. De acuerdo con Tikkanen,²⁴ un ST de ascenso rápido después del punto J es

característico de la variante benigna de la repolarización temprana, afección que se manifiesta en gente joven o atlética, a diferencia de un ST descendente u horizontal que sobreviene en la variante asociada con mayor riesgo de fibrilación ventricular.

En el caso que nos ocupa concluimos, posterior a su análisis integral, que las manifestaciones electrocardiográficas están relacionadas con repolarización temprana benigna, sin que existiese causa-efecto en relación con su génesis con la quemadura eléctrica. El enfermo continuó asintomático y con el mismo trazo cuatro semanas posterior a ser dado de alta.

REFERENCIAS

1. Koumbourlis AC. Electrical injuries. *Crit Care Med* 2002;30:424-430.
2. Bernstein T. Electrical injury: Electrical engineer's perspective and a historical review. *Ann NY Acad Sci* 1994;720:1-10.
3. Solem LD, Fischer RP, Strate RG. The natural history of electrical injury. *J Trauma* 1977;17:487-492.
4. Kose S, Iyisoy A, Kursaklioglu, Demitras E. Electrical Injury as a possible cause of sick sinus syndrome. *J Korean Med Sci* 2003;18:114-115.
5. Carleton SC. Cardiac problems associated with electrical injury. *Cardiol Clin* 1995;13:263-266.
6. Jensen JP, Thomsen PE, Bagger JP, Norgaard A, Baandrup U. Electrical injury causing ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1987;57:279-283.
7. Yan GX, Yao QH, Wang DQ, Cui CC. J wave and J wave syndromes. *Chin J Card Arrhythm* 2004;8:360-365.
8. Antzelevich C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549-558.
9. Housinger TA, Green L, Shahangian S. A prospective study of myocardial damage in electrical injuries. *J Trauma* 1985;25:122-124.
10. Chandra NC, Siu CO, Munster AM. Clinical predictors of myocardial damage after High voltaje electrical injury. *Crit Care Med* 1990;18:293-297.
11. Searle J, Slagman A, Maa W, Mockel M. Cardiac Monitoring in Patients with Electrical Injuries. An Analysis of 268 at the Charité Hospital. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:847-853.
12. Bailey B, Gaudreault P, Thivierge RL. Cardiac monitoring of high-risk patients after an electrical injury: a prospective multicentre study. *Emerg Med J* 2007;24:348-352.

13. Akkas M, Hocagil H, AY D, Erbil B, Kunt MM, Ozmen MM. Cardiac monitoring in patients with electrocution injury. *Ulus Travna Acil Cerrahi Derg* 2012;18:301-305.
14. Purdue GF, Hunt JL. Electrocardiographic monitoring after electrical injury: necessity or luxury. *J Trauma* 1986;26:166-167.
15. Cunningham PA. The need for cardiac monitoring after electrical injury. *Med J Aust* 1991;154:765-766.
16. McBride JW, Labrosse KR, McCoy HG. Is serum creatinine Kinase-MB in electrically injured patients predictive of myocardial injury? *JAMA* 1986;255:764-768.
17. Blackwell N, Hayllar J. A three year prospective audit of 212 presentations to the emergency department after electrical injury with a management protocol. *Postgrad Med J* 2002;78:283-285.
18. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood Ph changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953;175:389-398.
19. Maruyama M, Kobayashi Y, Kodani E, Hirayama Y, et al. Osborn waves: History and significance. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4:33-39.
20. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Cir Res* 1988;62:116-126.
21. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:401-409.
22. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jessel L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023.
23. Antzelevitch C. J wave syndromes. Molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* 2013;46:510-518.
24. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2666-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068. Epub 2011 May 31.10.014068.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

zinolox 4G[®]

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación
de **amplio** espectro¹

- X Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común²
- X Efecto bactericida, elevados niveles tisulares³
- X Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días^{4,5}



Cómoda
Posología



5 NUEVA PRESENTACIÓN
tabletas



1- McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimicrobial activity in the presence of gyrA mutations." Antimicrob Agents Chemother 58(5): 2912-2915. 2- Tolan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. 3- Krzemian, 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 (CAPRI): 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- Tolan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. No. Reg. 078M2014. No. de Ingreso SSA: 163300202C075





Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, manifestación junto con siliconosis

Marco Antonio Bolaños-Aguilar,² Karla Daniela Celis-Vera,¹ Jorge Alberto Barragán-Garfías,³ Mauricio Orrantia-Vértiz,³ Jesús Duarte-Mote⁴

Resumen

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, también llamada linfadenitis necrotizante histiocítica, es un padecimiento raro y benigno de causa desconocida; se distingue por linfadenopatía cervical y fiebre frecuentemente en mujeres jóvenes previamente sanas. Las manifestaciones clínicas, el antecedente de lupus eritematoso sistémico y el análisis histopatológico sugieren una respuesta inmunitaria celular mediada por células T e histocitos como parte de la fisiopatología. El diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto requiere biopsia por escisión de los ganglios linfáticos afectados en los que se evidencia necrosis con infiltrados de histiocitos y característicamente ausencia de neutrófilos. No existe tratamiento efectivo contra la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, el cuadro se alivia de manera espontánea en uno a cuatro meses; ante síntomas persistentes y severos se administran glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroides. La siliconosis es una condición en la que el silicón, componente de implantes mamarios, actúa como coadyuvante inmunogénico provocando una respuesta local y sistémica autoinmunitaria con síntomas inespecíficos que constituyen el síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes. El tratamiento de este síndrome se basa en la eliminación del estímulo externo y en la mayoría de los casos se observa una respuesta favorable a largo plazo sin necesidad de iniciar tratamiento inmunomodulador. Se necesitan más casos para poder establecer a la siliconosis como una probable causa de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y conocer más a fondo la relación entre ambos padecimientos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto; linfadenitis; siliconosis; respuesta autoinmunitaria.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):335-341.

Kikuchi-Fujimoto disease in presentation with silicosis.

Marco Antonio Bolaños-Aguilar,² Karla Daniela Celis-Vera,¹ Jorge Alberto Barragán-Garfías,³ Mauricio Orrantia-Vértiz,³ Jesús Duarte-Mote⁴

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease, also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare and benign condition of unknown etiology, characte-

¹ Médico interno de pregrado. Universidad Anáhuac México Norte.

² Residente de Medicina Interna.

³ Servicio de Reumatología.

Hospital Español de la Ciudad de México.

⁴ Internista, FACP, Hospital General Regional Vicente Villada núm. 220, IMSS, Toluca, Estado de México.

Recibido: 28 de julio 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Marco Antonio Bolaños Aguilar
marcoant27@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Bolaños-Aguilar MA, Celis-Vera KD, Barragán-Garfías JA, Orrantia-Vértiz M, Duarte-Mote J. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, manifestación junto con siliconosis. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):335-341. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1565>

rized by cervical lymphadenopathy with fever that frequently occurs in previously young healthy women. The clinical manifestations, a history of systemic lupus erythematosus and histopathologic analysis suggest an immune response of T cells and histiocytes as a part of the pathophysiology. The diagnosis of Kikuchi disease requires lymph node biopsy, in which there is evidence of necrosis with histiocyte infiltrates and characteristically absence of neutrophils. No effective treatment exists for Kikuchi disease, it is self-limited into 1-4 weeks; with severe and persistent symptoms, glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are prescribed. Silicosis is a condition in which silicone, a component of breast implants, acts as an immunogenic adjuvant, causing a local and systemic autoimmune response with non-specific symptomatology constituting the adjuvant-induced autoimmune syndrome (ASIA). The treatment of ASIA is based on the elimination of the external stimulus and in most cases a favorable long-term response is observed without initiating immunomodulatory treatment. More cases are needed in order to establish silicosis as a cause of Kikuchi-Fujimoto disease and to know more about the relationship between these conditions.

KEYWORDS: Kikuchi-Fujimoto disease; Lymphadenitis; Silicosis; Autoimmune response.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, o linfadenitis necrosante histiocítica benigna, es una entidad clínica que fue descrita en Japón en 1972 por Kikuchi y de manera casi simultánea ese mismo año también fue descrita por Fujimoto de manera independiente. La describieron como una linfadenitis con proliferación focal de células reticulares acompañadas de numerosos histiocitos y residuos nucleares extensos.¹ La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto generalmente es de alivio espontáneo y tiene buen pronóstico porque tiene baja tasa de complicaciones, aunque existen casos reportados en los que sobrevivieron como manifestación de exacerbación de enfermedades del tejido conectivo y tuvieron desenlaces fatales.^{2,3}

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un padecimiento poco frecuente, cuya incidencia real

sigue siendo desconocida. Se han reportado casos en todo el mundo en todos los grupos étnicos, predomina en la población japonesa y otros grupos étnicos de origen asiático. Por lo general, afecta a pacientes menores de 30 años, pero existen casos documentados desde 19 meses hasta 75 años. Antes se creía que la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto era cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres, pero estudios más recientes señalan que podría afectar a mujeres y hombres de manera similar.^{4,5}

La causa exacta de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto sigue siendo desconocida. Puede ser un padecimiento mediado por autoinmunidad o una respuesta inmunitaria exagerada a algún agente infeccioso subyacente. Las características clínicas e histológicas de la enfermedad sugieren un origen viral, el virus de Epstein-Barr es el que se asocia de manera más frecuente.⁵ La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se relaciona frecuentemente



con otros trastornos autoinmunitarios, el lupus eritematoso sistémico es el más comúnmente asociado.² En muchos reportes, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto precedía a la aparición de lupus eritematoso sistémico; aunque existen reportes en los que se diagnosticó de manera simultánea o después del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Existen hallazgos clínicos compatibles con esta enfermedad y que no es frecuente encontrar en enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, como organomegalias y existencia de anticuerpos antinucleares.⁶

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se manifiesta como enfermedad aguda o subaguda con síntomas B y linfadenopatía cervical posterior dolorosa. Los ganglios linfáticos son pequeños, usualmente de 0.5 a 4 cm. En 2006 Kucukardali y colaboradores analizaron 244 casos de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, la fiebre fue el síntoma sistémico más frecuente (afectó a 35% de los pacientes). La linfadenopatía se encontró en el 100% de los pacientes, exantemas eritematosos en 10% y hepatoesplenomegalia en 3%. La asociación con lupus eritematoso sistémico estuvo presente en 13% de los pacientes y con infecciones virales en 10%. El órgano extranodal afectado con más frecuencia es la piel que, de acuerdo con otros estudios, puede afectarse hasta en 30% de los pacientes con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, las manifestaciones fueron pápulas, eritema malar, placas o nódulos.^{4,6} En los análisis de laboratorio se ha descrito de manera frecuente leucopenia y anemia; otros hallazgos son elevación de la velocidad de sedimentación globular, deshidrogenasa láctica y de la alanina aminotransferasa.^{1,6}

El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se establece de manera general con base en una biopsia por escisión de los ganglios linfáticos afectados. En términos histológicos, en los ganglios linfáticos se distinguen áreas focales de necrosis en parches,

con infiltrados de histiocitos, dendrocitos plasmocitoides e inmunoblastos mezclados con restos celulares y, de manera característica, ausencia de neutrófilos.^{1,7} El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es amplio y deben excluirse infecciones como tuberculosis, toxoplasmosis, por *Bartonella henselae*, VIH y virus de Epstein-Barr; también enfermedades del tejido conectivo (como lupus eritematoso sistémico) y padecimientos linfoproliferativos.⁶

No existen guías de tratamiento contra la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y las recomendaciones están basadas en los reportes de caso y opinión de expertos. Debido a su naturaleza autolimitada, la observación es el abordaje más frecuente. Los pacientes sintomáticos o con tejidos extranodales implicados, como el sistema nervioso central, la piel y los ojos pueden beneficiarse con pulsos de corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroides y antipiréticos. Otros fármacos que se han estudiado para el tratamiento de esta entidad han sido los antimetabólicos con resultados variables.⁶

La siliconosis es un tipo de enfermedad autoinmunitaria con manifestaciones sistémicas inespecíficas. Se agrupa en el conjunto de enfermedades que pueden manifestarse como síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes.⁸ El silicón es un polímero de dimetilsiloxano usado en el ámbito médico por su viscosidad variable según la longitud del polímero. En décadas recientes millones de personas se han expuesto al silicón de distintas maneras, desde objetos de uso diario en el hogar, como mamilas, a productos médicos implantables como válvulas cardíacas o derivaciones ventrículo-peritoneales, pero la forma más popular del uso de silicón es para implantes mamarios, que después de décadas de investigación es considerado el material ideal para la mamoplastia de aumento.⁹

Se ha descrito la relación del uso del silicón con enfermedades autoinmunitarias, que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica.⁹ Una explicación por la que el silicón produce respuesta inflamatoria es porque puede actuar como coadyuvante inmunogénico provocando una respuesta local y sistémica Th1 y Th17. De manera alternativa, el silicón puede inducir una respuesta por reacción cruzada con el tejido conectivo que contiene glucosaminoglicanos, que es una molécula estructuralmente similar al silicón y se encuentra en el tejido conectivo.^{8,9} Se ha demostrado que los pacientes que padecen este síndrome tienen mayor prevalencia de los alelos HLA-DQ2 y DRW53, lo que indica una predisposición genética.^{8,10}

El diagnóstico es complicado y por exclusión. La historia clínica y los antecedentes sirven para la sospecha, no existe un estudio sérico que sea específico para este padecimiento. Asimismo, algunos estudios de imagen demostraron ser de utilidad para la localización del silicón a distancia y en el estudio histopatológico puede haber hallazgos compatibles con siliconosis.⁸ En 2015 Alijotas-Reig propuso nuevos criterios diagnósticos de síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes con base sólo en datos clínicos y de laboratorio objetivos, pero no han sido validados (**Cuadro 1**).¹¹

El tratamiento del síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes se basa en la eliminación del estímulo externo y en la mayoría de los casos se observa una respuesta favorable a largo plazo sin necesidad de iniciar tratamiento inmunomodulador. Sin embargo, en los casos de evolución a enfermedades autoinmunitarias/autoinflamatorias, por lo general es necesario iniciar tratamiento inmunomodulador.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad, casada, empleada de oficina. Consumo de alcohol y tabaquismo negados. Con antecedente de un episodio de depresión mayor diagnosticado 12 años previos y colocación de implantes mamarios 10 años antes. Negó antecedentes alérgicos, traumáticos o transfusionales.

La paciente padeció un cuadro de seis días de evolución caracterizado por cefalea de tipo punzante holocraneana de predominio biparietal de intensidad 7/10, irradiada al cuello, acompañada de parestesias faciales, por lo que se automedicó analgésicos no especificados, con lo que los síntomas remitieron parcialmente. Doce horas posteriores al inicio de los síntomas se acompañó de ataque al estado general y fiebre no cuantificada, náusea y vómito de contenido gastroalimentario en 10 ocasiones y 15 evacuaciones líquidas sin moco ni sangre, por lo que acudió con un médico particular quien indicó tratamiento antibiótico con ciprofloxacino y antiinflamatorios. Por falta de mejoría acudió al servicio de urgencias a valoración por persistir con fiebre cuantificada hasta 38.5°C, cefalea de características similares a las comentadas, además de fotofobia y fonofobia. Al interrogatorio dirigido negó fosfenos, acúfenos, dolor abdominal, faringodinia, tos, disnea, dolor torácico, síntomas urinarios, pérdida de peso reciente o viajes recientes. A la exploración física inicial se encontró con presión arterial de 90/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto, eutérmica. Dolor a la palpación media y profunda del abdomen de manera generalizada, sin datos de irritación peritoneal ni organomegalias palpables. Neurológicamente íntegra sin datos de irritación meníngea. En los estudios paraclínicos de laboratorio se encontró hipocalcemia leve 3.2 mmol (3.5-5.5), leucopenia 2000 U/ μ L (4.8-10.8), trombocitopenia 120,000 U/ μ L (150,000-400,000) y bandemia 35%; además



Cuadro 1. Criterios diagnósticos de enfermedad por coadyuvantes humana (ASIA) propuestos por Alijotas-Reig

Criterios mayores

1. Exposición a un estímulo externo: biomateriales, vacunas, anilinas u otros materiales orgánico/inorgánicos previo a las manifestaciones clínicas.
2. Tiempo de latencia mínimo de días (una a dos semanas) en lo que respecta a vacunas y un mes cuando el desencadenante implicado no se trata de vacunas, por ejemplo, biomateriales.
3. Manifestaciones clínicas
 - a. *Local/regional*: nódulos inflamatorios; edema cutáneo o angioedema, induración cutánea; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis, morfea, lesiones sarcoide-like, o
 - b. *Sistémicas*: nódulos inflamatorios a distancia; artritis; complejo sicca o síndrome de Sjögren; miositis o debilidad muscular; paniculitis extensa; síndromes neurológicos desmielinizantes, o
 - c. Evolución a enfermedad autoinmunitaria sistémica u órgano-específica.
4. Biopsia del área implicada o de ganglios linfáticos con características de "cuerpo extraño", o hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedades autoinmunitarias/granulomasas.
5. La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
6. HLA compatibles (por ejemplo, HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o combinación de haplotipos).

Criterios menores

1. Factores desencadenantes previo al inicio de las manifestaciones clínicas.
2. *Livedo reticularis* de reciente inicio, eritema palmar (o ambos) que aparece al inicio de las manifestaciones clínicas.
3. Existencia de cualquier autoanticuerpo, hipergammaglobulinemia, elevación de ACE, elevación de DHL, hipocomplementemia (o todos).

Se requiere la existencia de tres criterios mayores o dos mayores y dos menores para establecer el diagnóstico de síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes.

Tomado de la referencia 11.

de deshidrogenasa láctica de 387 UI/L. Examen general de orina sin datos patológicos. Radiografía de tórax sin alteraciones y radiografía de abdomen con escasos niveles hidroaéreos en el cuadrante inferior derecho.

Se decidió su internamiento con diagnóstico de gastroenteritis aguda infecciosa para continuar con tratamiento antibiótico, corrección de la hipocalemia y vigilancia. Al tercer día de estancia intrahospitalaria tuvo remisión de los síntomas gastrointestinales, pero persistió con cefalea moderada a intensa y fiebre intermitente cuantificada hasta 39.0°C sin predominio de horario, por lo que se cambió el esquema antibiótico a ceftriaxona.

Durante su internamiento las concentraciones de hemoglobina fueron disminuyendo hasta padecer anemia leve normocítica normocrómica de 10.8 g/dL (12-16).

Una semana después de su internamiento la paciente continuó con fiebre, por lo que se realizó protocolo de fiebre de origen desconocido. Se realizó tomografía toracoabdominal, examen general de orina, urocultivo, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica, hemocultivos, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos para virus de hepatitis, PCR para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parvovirus, *Brucella*; anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti B2 GP1, anticuerpos anti-Ro, La, RNP, Sm, Scl-70 y Jo1, sólo se detectó persistencia en la elevación de deshidrogenasa láctica (462 U/L). El resto de los estudios de laboratorio no mostró hallazgos relevantes. En la tomografía de tórax se encontraron adenomegalias cervicales y axilares bilaterales con predominio derecho a nivel supraclavicular y axilar con infiltración de los planos grasos vecinos, por lo que se decidió intervención

quirúrgica para resección de conglomerado ganglionar y análisis histopatológico. Se llevó a cabo la intervención quirúrgica sin incidentes ni accidentes con resección de cúmulo ganglionar con reporte histopatológico de linfadenitis histiocítica necrosante sobreimpuesta en linfadenopatía por silicón descartando la posibilidad de proceso linfoproliferativo (**Figura 1**), se practicó inmunohistoquímica con anticuerpos primarios positivos para CD20, CD3, Ki67 con patrón reactivo; MPO y CD68 positivo en macrófagos; CD30 positivo en inmunoblastos y negativos para LMP.

Con base en este hallazgo se dio tratamiento sintomático y durante la tercera semana de su estancia intrahospitalaria se realizó intervención quirúrgica para retiro de implantes mamarios de silicón, con posterior alivio de los síntomas, permaneciendo afebril hasta la remisión total de los síntomas, por lo que se decidió su egreso para seguimiento ambulatorio.

Se envió material de prótesis a estudio histopatológico que reportó cápsulas de glándula mamaria

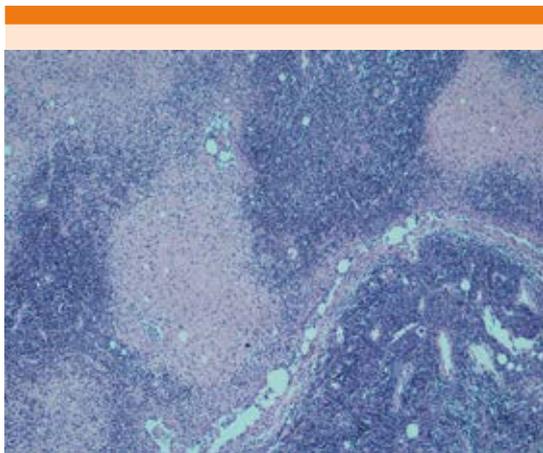


Figura 1. Estudio histológico que muestra infiltrado de histiocitos con áreas focales de necrosis sobre linfadenopatía por silicón (tinción con hematoxilina y eosina; amplificación original x 20).

derecha e izquierda con tejido conectivo denso fibroso con inflamación crónica xantomatosa inespecífica y seis ganglios linfáticos axilares con inflamación crónica xantogranulomatosa a silicón con necrosis focal residual.

DISCUSIÓN

No existen casos documentados de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto secundaria a siliconosis. La fisiopatología de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto tiene un sustento autoinmunitario y la siliconosis provoca una respuesta de tipo autoinmunitario en el paciente. Una posibilidad es que la siliconosis haya provocado la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, aunque no hay reportes que hablen de coadyuvantes como probables desencadenantes de este tipo de linfadenopatía.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto tuvo una manifestación habitual en la paciente con fiebre y adenopatías cervicales, quien no tuvo manifestaciones dermatológicas, que también son frecuentes en estos pacientes. La paciente tenía cuatro criterios mayores y uno menor para diagnóstico del síndrome autoinmunitario inducido por coadyuvantes según los nuevos criterios propuestos en 2015, y posterior al retiro del material protésico se ha mantenido asintomática. En este caso el diagnóstico se estableció gracias a la biopsia de ganglio linfático.

No existen reportes de pacientes que hayan mostrado una relación entre estas dos afecciones clínicas. Es necesario un mejor reporte epidemiológico para poder establecer a la siliconosis como una causa de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y para conocer más a fondo la relación entre estos padecimientos.

REFERENCIAS

1. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.



2. Baenas DF, Diehl FA, Haye María J, Riva V, Diller A, Lemos P. Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus. *Int Med Case Rep J* 2016;9:163-167.
3. Sharma V, Rankin R. Fatal Kikuchi-like lymphadenitis associated with connective tissue disease: a report of two cases and review of the literature. *SpringerPlus* 2015;4:167.
4. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
5. Mathew L, Kapila R, Schwartz R. Kikuchi-Fujimoto disease: a diagnostic dilemma. *Int J Dermatol* 2016;1-7.
6. Deaver D, Horna P, Cualing H, Sokol L. Pathogenesis, diagnosis and management of Kikuchi-Fujimoto disease. *Cancer Control* 2014;21:313-321.
7. Gutiérrez M, De León B, Cuesta T, Baquera J, Padilla A, Ortiz C. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clin* 2006;52:441-449.
8. Torres JJ, Martín E, Íñiguez A. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes. *Rev Med MD* 2016;7(3):170-181.
9. Hajdu Steven, Agmon N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2011;41(2):203-2011.
10. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* 2015;34:1661-1666.
11. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus* 2015;24:7.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos, México

Luis Fernando García Frade-Ruiz

Resumen

Se comunica el caso de un paciente que refirió mordeduras por garrapatas 18 meses previos en las piernas y el cuello durante su estancia en Tequesquitengo, en el estado de Morelos, los siguientes meses continuó con cansancio, mareo, dolores musculares, artritis, pérdida de peso y alteraciones en la memoria reciente. Se establecieron diagnósticos diferenciales y se realizó estudio de Western Blot para *B. burgdorferi*, con lo que se estableció el diagnóstico de manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme. Esta enfermedad es una zoonosis transmitida por las garrapatas *Ixodes*; cerca de 300,000 casos ocurren cada año en Estados Unidos. La manifestación clínica más común en la forma temprana lo constituye el eritema migratorio, puede haber manifestaciones neurológicas y cardíacas. Es posible que fenómenos multifactoriales, como los cambios climáticos, favorezcan la extensión de esta zoonosis fuera del tradicional territorio estadounidense. Debemos tener presente en nuestra práctica clínica las manifestaciones de la enfermedad de Lyme para su diagnóstico y tratamiento oportunos, cualquiera que siga siendo su incidencia geográfica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Lyme; mordeduras por garrapatas.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):342-348.

Lyme disease acquired at Morelos, Mexico.

Luis Fernando García Frade-Ruiz

Abstract

We present the case of a patient who referred tick bite 18 months previous in legs and neck during the stay in Tequesquitengo, Morelos state, continuing the following months with fatigue, dizziness, muscle aches, arthritis, weight loss and alterations in recent memory. Differential diagnoses and Western blotting were performed for *B. burgdorferi*, which established the diagnosis of late manifestations of Lyme disease. Lyme disease is a zoonosis transmitted by *Ixodes* ticks and occurs in approximately 300,000 cases annually in the United States. The most frequent clinical manifestation in the early form is the erythema migrans, being able to present neurological and cardiac manifestations. It is possible that multifactorial phenomena, such as climate changes, favor the extension of this zoonosis outside the traditional territory of North America. We must take into account in our clinical practice the manifestations of Lyme disease for its timely diagnosis and treatment, regardless of its geographical incidence.

KEYWORDS: Lyme disease; Tick bite.

Medicina Interna, Clínica de Diagnóstico, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 12 de agosto 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

García Frade-Ruiz LF. Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos, México. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):342-348.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1605>



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años de edad, con el antecedente de padecer desde hacía aproximadamente un año y medio, cansancio, mareo intermitente no relacionado con los cambios de posición y dolores musculares, desde hacía un año se agregó febrícula cada cuatro a siete días y dolores articulares en las manos, los codos y los tobillos desde hacía cinco meses que habían aumentado en intensidad y frecuencia, interrumpiendo inclusive el sueño. El paciente tuvo evacuaciones líquidas cuatro días a la semana con incluso cinco evacuaciones al día desde hacía cuatro meses. El paciente refirió pérdida de 7 kg en el último año acompañada de hiporexia, además de trastornos en la memoria reciente.

Tras lo anterior, se le interrogó de manera directa acerca de la exposición a garrapatas, argumentó mordeduras por éstas hacía 18 meses en las piernas y el cuello durante su estancia en Tequesquitengo, Morelos, por lo que acudió ese mismo día a una clínica cercana del Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde le confirmaron las lesiones y le administraron dexametasona.

A la exploración física se encontró: peso: 92 kg, talla: 1.93 m, presión arterial: 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca: 74 por minuto, SaO₂: 94%.

El paciente estaba consciente, orientado, la faringe sin alteraciones, sin crecimientos ganglionares, con ruidos cardiacos rítmicos, campos pulmonares limpios bien ventilados, abdomen blando, con ligera molestia a la palpación en el epigastrio, sin visceromegalias, miembros pélvicos sin edema, sin lesiones dérmicas, a la exploración neurológica sin alteraciones.

Se decidió su ingreso hospitalario durante un periodo de 24 horas para realizar los siguientes estudios:

Estudios de laboratorio básicos: Hb: 15.5 g/dL, plaquetas: 174,000, leucocitos: 5.4 con 11% de monocitos, albúmina 4.1 g/dL, calcio 9.6 mg/dL, fósforo 2.5 mg/dL, sodio 138 mEq/L, potasio 4.43 mEq/L, amilasa 123 U/L, lipasa 83 U/L, glucosa 92 mg/dL, urea 43 mg/dL, creatinina 0.90 mg/dL, ácido úrico 5.1 mg/dL, TGP 27 U/L, TGO 18 U/L, GGT 40 U/L, BT 0.90 mg/dL, examen general de orina sin alteraciones, proteína C reactiva de alta sensibilidad 0.92 mg/L, velocidad de sedimentación globular 1 mm/h, procalcitonina menor a 0.05 ng/mL, reacciones febriles: Proteus OX-19 positivo 1:320, anticuerpos antinucleares con patrón nuclear moteado fino 1:80, anti-ADN nativo negativo, c-ANCA y p-ANCA negativos, antipéptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide negativos.

Estudios básicos: electrocardiograma y telerradiografía de tórax sin alteraciones.

Durante la semana y media posterior a la toma de muestras se obtuvieron los siguientes resultados, varios de ellos realizados fuera de México:

Estudios de laboratorio especiales: HLA B 27: negativo, serología anti-*Coxiella burnetii* IgA, IgM e IgG: negativas, PCR para *Brucella*: ADN no detectado, anti-*Borrelia burgdorferi*: IgM por Western-Blot (WB) anti-P41 presente, anti-P23 presente, con interpretación de IgM por WB: positivo, con presencia de IgG por WB anti-P23 presente. Anti-*Anaplasma phagocytophila* y anti-*Babesia microti* negativos.

La panendoscopia y colonoscopia mostraron esofagitis por reflujo, úlceras gástricas agudas, duodenitis e ileítis atrófica.

El reporte de patología de la toma de biopsias fue de gastritis antral, duodenitis e ileítis crónicas leves.

Se decidió el inicio de tratamiento con doxiciclina durante 28 días e inhibidor de la bomba de protones a dosis alta.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad de Lyme es una zoonosis transmitida por ciertas garrapatas, es muy común en Estados Unidos, en donde es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, mientras que en Europa y Asia, *B. afzelli* y *B. garinii*, en adición a *B. burgdorferi*, pueden causar la enfermedad.¹

Manifestaciones clínicas

El signo más común de la enfermedad es el eritema migratorio, que de manera común inicia como una pequeña pápula o mácula eritematosa que aparece en el sitio de la mordedura una a dos semanas después (3 a 32 días). La lesión puede mostrar vesículas centrales o áreas necróticas. En algunos pacientes, el eritema migrans es asintomático, pero algunos pacientes pueden padecer síntomas inespecíficos, como fatiga, cefalea, artralgias, mialgias y, con menor frecuencia, fiebre. La mayoría de los pacientes con eritema migratorio (80%) tienen una lesión única, pero la bacteria se puede diseminar vía hematógena a otros sitios de la piel o fuera de ella.¹ Las lesiones del eritema migratorio temprano suelen ser homogéneamente eritematosas y con frecuencia no muestran el aclaramiento central con apariencia de tiro al blanco. Éstas usualmente se manifiestan en localizaciones como la axila, la fosa poplítea, la espalda, el abdomen y las ingles, lo que puede ayudar a establecer el diagnóstico (**Figura 1**).²

Los signos extracutáneos de la enfermedad de Lyme diseminada, con o sin eritema migratorio, incluyen afecciones neurológicas, como parálisis de nervio craneal (particularmente el nervio facial) y meningitis que mimetiza la forma aséptica, así como carditis, que se manifiesta comúnmente como bloqueo cardíaco.¹



Figura 1. Eritema migratorio en la parte superior de la espalda del paciente que acudió de manera reciente a consulta tras permanecer algunos meses en Canadá.

Alrededor de 60% de los pacientes con eritema migratorio que no son tratados tendrán artritis mono u oligoarticular, aproximadamente 10% tendrá manifestaciones neurológicas y cerca de 5% padecerá una complicación cardíaca.² Los síntomas respiratorios importantes (como tos o rinorrea) o síntomas gastrointestinales (como vómito o diarrea) suelen ser atípicos.²

Manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme

Artritis de Lyme. La artritis, que con mayor frecuencia afecta los tobillos, es un signo tardío de la enfermedad de Lyme, que ocurre semanas o meses después de la infección inicial, ésta afecta a menos de 10% de los casos en Estados Unidos



porque los pacientes son tratados y curados en estadios tempranos de la enfermedad.¹ La artritis se reporta en 60% de los pacientes no tratados de eritema migratorio en Estados Unidos. Estos pacientes tienen seropositividad en la identificación de anticuerpos contra *B. burgdorferi*, además de positividad en PCR (reacción en cadena de polimerasa) en el líquido sinovial y suelen responder al tratamiento. Sin embargo, cerca de 10% de los pacientes pueden padecer edema persistente de las articulaciones meses o años después del tratamiento, con resultados de PCR negativos en el líquido sinovial, lo que puede ser de origen autoinmunitario.³

Encefalopatía de Lyme. Es poco frecuente en los sitios endémicos de la enfermedad y se distingue por anomalías cognitivas leves pero objetivas, responde al tratamiento con antibiótico, en ocasiones se acompaña de artritis o neuropatía periférica, se encuentra seropositividad de anticuerpos y el estudio del líquido cefalorraquídeo suele ser normal o con elevación de las proteínas, el PCR para la detección del ADN de *B. burgdorferi* en el líquido cefalorraquídeo es típicamente negativo y el estudio de imagen cerebral no es diagnóstico. La patogénesis de la disfunción del sistema nervioso central puede ser tóxica, metabólica o por un bajo grado de encefalitis.³

Neuropatía periférica. Se reporta como poco frecuente en los sitios endémicos de la enfermedad y se caracteriza por neuropatía periférica axonal leve, que responde al tratamiento con antibiótico. Se encuentra seropositividad de anticuerpos contra *B. burgdorferi* y el estudio del líquido cefalorraquídeo puede ser normal o con anomalías inespecíficas. Con frecuencia se manifiesta como mononeuritis múltiple.³

Encefalomielitis. Se reporta como extremadamente poco frecuente, es más común en Europa que en Estados Unidos. Se caracteriza

por anomalías objetivas a la exploración neurológica con un curso progresivo, referido en la bibliografía europea como neuroborreliosis crónica. Con anomalías en los estudios de neuroimagen y el líquido cefalorraquídeo suele mostrar linfocitosis. Se encuentra seropositividad de anticuerpos y responde al tratamiento con antibiótico.³

Prevalencia geográfica

El número actual de casos anuales en Estados Unidos puede ser tan alto como 300,000, la mayoría de ellos ocurre en Nueva Inglaterra, en los estados del medio Atlántico, Wisconsin y Minnesota.¹

Reservorios naturales

Los principales reservorios naturales para *B. burgdorferi* son los ratones, ardillas y otros pequeños mamíferos, como los pájaros. En Estados Unidos, la enfermedad de Lyme se transmite sólo por las garrapatas *Ixodes scapularis* y por *I. pacificus*, según la zona, las cuales cuentan con tres estadios en su ciclo vital (larva, ninfa y adulta).¹

En experimentos animales, hay un retraso invariablemente de al menos 36 horas entre el ataque de la garrapata y la transmisión de *Borrelia*.²

Diagnóstico

El diagnóstico de eritema migratorio se basa en la historia clínica, sus características distintivas y el antecedente de potencial exposición a garrapatas en las zonas en donde la enfermedad es endémica. Se recomiendan dos pruebas serológicas de anticuerpos para *B. burgdorferi* (una prueba cuantitativa, ELISA, y si resulta positiva o inespecífica, Western-Blot); no obstante, estas pruebas tienen baja sensibilidad en los pacientes con eritema migratorio durante la fase aguda (resultados positivos en 25 a 40% de los pacientes sin

evidencia de diseminación). La sensibilidad de las pruebas es mucho más alta en los pacientes con manifestaciones tardías de la enfermedad como la artritis (cerca del 100%).¹

Coinfección

Las mismas garrapatas *Ixodes* pueden transmitir *Anaplasma phagocytophilum*, que causa anaplasmosis granulocítica humana (AGH). La garrapata *I. scapularis* también puede infectar *Babesia microti*, que causa babesiosis. Cerca de 2 a 12% de los pacientes con enfermedad de Lyme temprana tienen también anaplasmosis granulocítica humana y de 2 a 40% padecen babesiosis. Las pruebas serológicas para detectar estas infecciones deberán considerarse en los pacientes con eritema migratorio y síntomas más severos que los típicos de la enfermedad de Lyme sola (como fiebre alta por más de 48 horas a pesar de tratamiento antibiótico) o en quien tiene leucopenia, trombocitopenia o anemia.²

Tratamiento

El tratamiento con doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima alcanzan 90% de curación, definida como el alivio de los signos y síntomas después de completar el tratamiento. Si el paciente tiene contraindicación para recibir estos antimicrobianos, la administración de macrólidos es una opción (azitromicina, claritromicina o eritromicina), si bien éstos se muestran menos efectivos, con curación de 80%. El tratamiento debe darse durante 14 a 21 días en la mayor parte de los escenarios clínicos e incluso 28 días en los pacientes con artritis.¹

Cerca de 15% de los pacientes pueden padecer una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer, con incremento de la temperatura, mialgias y artralgiás, en las primeras 24 horas de inicio del tratamiento, como resultado del aumento de toxinas circulantes debido a la lisis de la espi-

roqueta. Esta reacción se alivia en las siguientes 24 a 48 horas.¹

En los pacientes con síntomas persistentes atribuidos a la enfermedad de Lyme, los tratamientos con antibióticos a largo plazo no ofrecen beneficios en la calidad de vida en comparación con el tratamiento de corto tiempo.⁴

Un estudio publicado en 2012 señala que los episodios repetidos de eritema migratorio en pacientes tratados apropiadamente se deben a reinfecciones y no a recaídas.⁵

Síntomas posenfermedad de Lyme

No obstante el alivio de las manifestaciones después del tratamiento antibiótico, una minoría de pacientes padece fatiga, dolor músculo-esquelético, dificultades con la concentración o de la memoria a corto plazo, o todos estos síntomas. Estas manifestaciones suelen ser leves y de alivio espontáneo y se les ha llamado síntomas posenfermedad de Lyme, y si llegan a durar más de seis meses reciben el nombre de síndrome posenfermedad de Lyme.³

Prevención

Cubrir la piel tanto como sea posible cuando se visiten zonas endémicas y utilizar repelentes de insectos que contengan N,N-diethyl-3-metilbenzamide (DEET).²

La administración de doxiciclina puede reducir la posibilidad de enfermedad de Lyme posterior a la mordedura de la garrapata *I. scapularis*. Una dosis única de 200 mg de doxiciclina administrada en los tres días posteriores reduce el riesgo de eritema migratorio.²

Están en desarrollo vacunas contra la enfermedad de Lyme, que idealmente protejan contra los distintos tipos de *Borrelia* y que, por lo mismo,



puedan ser de utilidad en Estados Unidos y en Europa y con pocos efectos adversos.⁶ Se realizan, además, estudios del tiempo de exposición requerido con las garrapatas para lograr la infección, los tiempos de seroconversión, etc., con el fin de lograr estrategias preventivas más específicas.⁷⁻⁹

DISCUSIÓN

La enfermedad de Lyme se ha diagnosticado en México de manera tradicional en los pacientes con antecedente de viajes a zonas endémicas de la enfermedad, principalmente a Estados Unidos. Sin embargo, existen médicos que argumentan la vasta bibliografía mexicana respecto a la existencia de esta enfermedad infecciosa en nuestro medio, si es así ¿por qué una vez más no se consideró entonces la probable adquisición de la infección el mismo día que acudió el paciente a un servicio médico y, por el contrario, se le administraron esteroides? ¿Por qué tanto conocimiento en los escritos y no en la práctica médica? ¿Por qué la necesidad de tener que poner en tela de juicio serologías difíciles de interpretar en casos crónicos o incluso probables reacciones cruzadas con otros microorganismos?

Porque quizá habrá que recordar que los diagnósticos médicos requieren la adecuada integración entre los factores de riesgo, el cuadro clínico, el conocimiento y los bien dirigidos estudios de laboratorio y gabinete que nos ayuden a confirmar o descartar el diagnóstico clínico. Sin embargo, los casos de infección crónica siempre representarán un reto diagnóstico agregado por la interpretación de las serologías, por lo que quizá en estos casos, la clara exposición a factores de riesgo, la existencia de un cuadro clínico compatible, adecuados diagnósticos diferenciales y serologías simplemente no negativas sean de gran valor.

Quizá la medicina actual, vasta de conocimientos, exige no sólo la simple anulación de un

diagnóstico, sino requiere, entonces, la debida confirmación del correcto.

En el **Cuadro 1** se mencionan las distintas especies del complejo *B. burgdorferi* y su distribución geográfica.

En México, desde 1991 se reportaron los primeros casos sugerentes de eritema crónico migratorio en Sinaloa y Monterrey. En 1999 se reportó una prevalencia de infección por *B. burgdorferi* de 1.1% en la población general y en el venado cola blanca del noreste del país, con frecuencia de 3%. El mismo año se describieron los primeros casos de pacientes con manifestaciones neurológicas en el Valle de México. En 2003, se reportó la seroprevalencia de la infección por *B. burgdorferi* en la población general del noreste de la República Mexicana y de la Ciudad de México, en 6.3 y 3.4%, respectivamente. En 2007 se reportaron los primeros casos confirmados en el país de enfermedad cutánea y neurológica, procedentes del Valle de México y Quintana Roo.¹⁰⁻¹²

Cuadro 1. Especies de *B. burgdorferi* y su distribución geográfica

<i>B. burgdorferi sensu stricto</i> , Estados Unidos, Europa occidental
<i>B. garinii</i> , Europa, partes de Asia
<i>B. afzelii</i> , Europa, partes de Asia
<i>B. japonica</i> , Japón
<i>B. andersonii</i> , Norteamérica
<i>B. tanukii</i> , Japón
<i>B. turdi</i> , Japón
<i>B. valaisiana</i> , Europa, partes de Asia
<i>B. lusitanae</i> , Europa central y mediterránea
<i>B. sinica</i> , China
<i>B. bissetii</i> , Estados Unidos
<i>B. californiensis</i> , Estados Unidos (oeste)
<i>B. carolinensis</i> , Estados Unidos (sureste)
<i>B. spielmanii</i> , Europa
<i>B. yangtze</i> , China
<i>B. americana*</i> , Norteamérica
<i>B. bavariensis*</i> , Europa
<i>B. kurtenbachii*</i> , Norteamérica

* Por confirmarse (especies propuestas).⁹

CONCLUSIÓN

Debemos tener presente en nuestra práctica clínica las manifestaciones de la enfermedad de Lyme para su diagnóstico y tratamiento oportunos, cualquiera que siga siendo su incidencia geográfica, en donde, quizá, los cambios climáticos y la constante migración nos mantienen en la actualidad en un periodo de transición ante enfermedades que podrán volverse más frecuentes en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Shapiro E. Lyme disease. *N Engl J Med* 2014;370:1724-31.
2. Wormser G. Early Lyme disease. *N Engl J Med* 2006;354:2794-801.
3. Feder H, Johnson B, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422-30.
4. Berende A, Hofstede H, Vos F, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20.
5. Nadelman R, Haninková K, Mukherjee P, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 2012;367:1883-90.
6. Plotkin S. Need for a new Lyme disease vaccine. *N Engl J Med* 2016 DOI: 10.1056/NEJMp1607146.
7. Hofhuis A, Kassteele J, Sprong H. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *Plos One* 2017;12(7):e0181807.
8. Puri B, Hakkarainen S, Monro J. The effect of artesunate on short-term memory in Lyme borreliosis. *Med Hypotheses* 2017;105:4-5.
9. García M, Skinner C, Salas J. Enfermedad de Lyme: actualizaciones. *Gac Méd Méx* 2014;150:84-95.
10. Gordillo M, Solórzano F. Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010.
11. Skinner C, Flores M, Esquivel J, et al. Evidencia de la enfermedad de Lyme en una población de alto riesgo del noreste de México. *Medicina Universitaria* 2007;9(36):105-11.
12. Gordillo G, Torres J, Solórzano F, et al. Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *Salud Públ Méx* 2003;45(5).

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Tuberculosis cutánea verrugosa

Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, María Paz Palomares, Roberto Arenas-Guzmán

Resumen

La tuberculosis es una infección global, con formas pulmonares y extrapulmonares. La tuberculosis cutánea corresponde a 0.5-2% de todas las formas extrapulmonares; la forma verrugosa abarca 8% de todas las formas cutáneas. Es una lesión localizada, de reinfección exógena o por inoculación externa. Por lo general se manifiesta después de un traumatismo sobre la piel; la mayor parte ocurre sobre los dedos y el dorso de las manos. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo por cultivo o secuenciación por PCR, pero hay alta frecuencia de cultivos negativos, por lo que el diagnóstico se establece con base en la correlación clínico-patológica y la respuesta al tratamiento antifímico. El objetivo de este artículo es comunicar un caso de tuberculosis cutánea verrugosa y diferenciar esta afección dermatológica de la provocada por *M. marinum* por su gran parecido en la manifestación clínica.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis cutánea; *Mycobacterium tuberculosis*; *Mycobacterium marinum*.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):349-353.

Tuberculosis verrucosa cutis.

Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, María Paz Palomares, Roberto Arenas-Guzmán

Abstract

Tuberculosis is a global infection with pulmonary and extrapulmonary forms. Cutaneous tuberculosis corresponds to 0.5-2% of all extrapulmonary forms. The warty form comprises 8% of all cutaneous forms. It is a localized lesion, of exogenous reinfection or external inoculation. Usually, it occurs after a trauma to the skin; most occurring on the fingers and the back of the hands. The definitive diagnosis requires the isolation of the microorganism by culture or sequencing by PCR, but there is a high frequency of negative cultures, so the diagnosis is made based on clinical-pathological correlation and response to antituberculosis treatment. The aim of this article is to report a case of verrucous cutaneous tuberculosis and differentiate this dermatological entity from that caused by *M. marinum* because of its similarity in clinical presentation.

KEYWORDS: Cutaneous tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; *Mycobacterium marinum*.

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

Recibido: julio 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Roberto Arenas Guzmán
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Cárdenas CD, Palomares MP, Arenas-Guzmán R. Tuberculosis cutánea verrugosa. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):349-353.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1319>

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una infección de carácter global causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Constituye un problema sanitario que se ha incrementado en sus formas pulmonares y extrapulmonares (8.4-13.7%).¹

La tuberculosis cutánea corresponde a 0.5-2% de todas las formas extrapulmonares; en México, tiene incidencia de 0.46 a 2.87%.¹⁻⁴ La tuberculosis cutánea verrugosa está incluida en las formas localizadas de la tuberculosis cutánea; abarca 8% de todas las formas cutáneas.² Se produce por inoculación exógena o reinfección exógena, puede causar una lesión verrugosa sobre los dedos o en las extremidades, en pacientes previamente infectados por tuberculosis y en quienes tienen inmunidad moderada o alta.^{1,2,5}

Es más frecuente en varones (3:1). Por lo general, se manifiesta después de un traumatismo sobre la piel; la mayor parte ocurre sobre los dedos y el dorso de las manos.⁶

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la evolución de la enfermedad, las características morfológicas cardinales y las características histopatológicas.⁶⁻⁸ Con el tratamiento estándar contra la tuberculosis el pronóstico es bueno.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 44 años de edad, con antecedente de lesión en el dorso de la mano al limpiar un acuario. Cursaba con placas verrugosas, hiperqueratósicas, violáceas, sobre una base eritematosa, sin exudación purulenta de 2.5 años de evolución (**Figura 1**).

Se realiza PPD, que resultó positivo (**Figura 2**). La biopsia de la lesión mostró hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperplasia pseudoepitelioma-



Figura 1. Lesión nodular verrugosa.



Figura 2. PPD positivo.

tosa, espongirosis y exocitosis, con infiltrado nodular perivascular y perianexial de linfocitos, histiocitos y células gigantes (**Figuras 3 y 4**). Se realizó PCR, con resultado positivo para *M. tuberculosis*.

Se dio tratamiento con Dotbal durante 10 semanas, seguido de Dotbal-S por 15 semanas. En la actualidad, el paciente está en remisión (**Figura 5**).

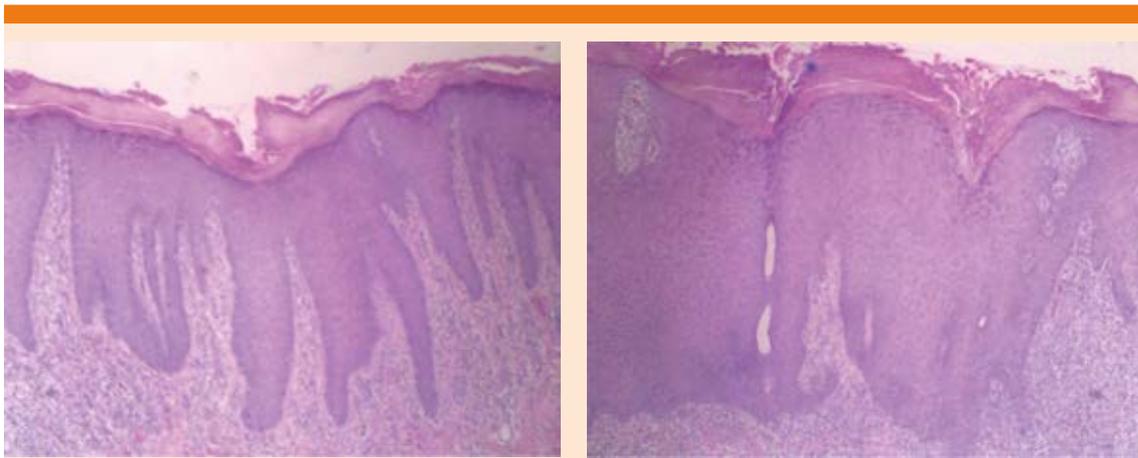


Figura 3. Hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, granulomas en la dermis superficial (HE 40x).

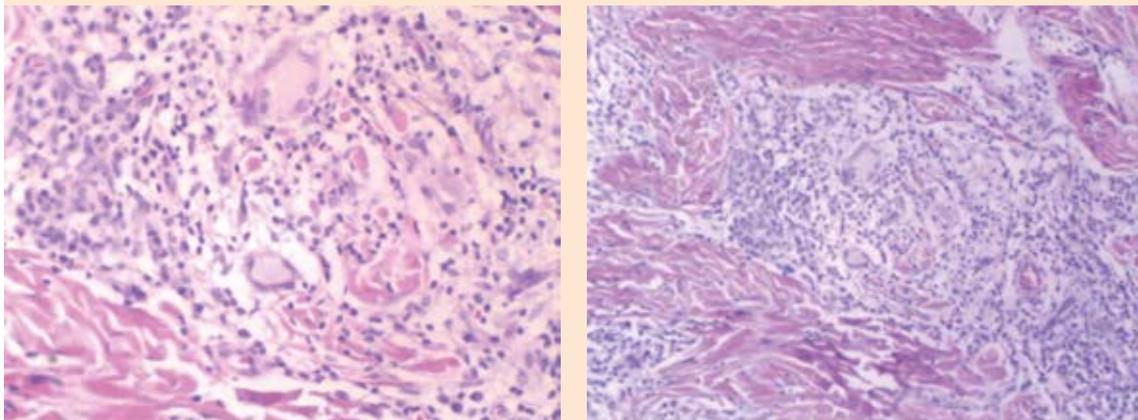


Figura 4. Infiltrado inflamatorio nodular perivascular y perianexial. Linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas (HE 40x).

DISCUSIÓN

En la actualidad, la tuberculosis cutánea se clasifica de acuerdo con tres criterios (patogénesis, manifestación clínica y evaluación histológica) en: inoculación de tuberculosis de una fuente exógena, tuberculosis de fuente endógena y tuberculosis hematológica.¹

La inoculación de tuberculosis de una fuente exógena se conoce como chancro tuberculoso, resultado de la entrada de la micobacteria dentro de la piel o mucosa, a través de lesiones de la piel de una persona que no ha sido previamente infectada o quien no tiene inmunidad ante *Mycobacterium tuberculosis*. Se reporta como una lesión esporotricoides.¹



Figura 5. Paciente después del tratamiento antituberculoso.

La tuberculosis verrugosa forma parte de este grupo.

Se distingue por lesiones localizadas y asimétricas; comienza como un nódulo verrugoso doloroso en el sitio de la lesión, de halo inflamatorio de color púrpura, que crece hasta formar una placa hiperqueratósica, de color violáceo, eritematoso o grisáceo, la lesión crece lenta y excéntricamente para formar una placa de tamaño variable, en ocasiones de forma anular, que se aclara en el centro; drena con frecuencia material purulento de olor fétido, con predominio de costras y exudación, sobre una base inflamada. Suele haber una a tres placas, siempre cerca de la lesión principal.^{1,2}

En la histología, se observa epidermis hiperqueratósica e hiperplasia pseudoepiteliomatosa, en la dermis media se observan granulomas tuberculosos con células gigantes multinucleadas tipo Langhans, células epitelioides y linfocitos, así como zonas de necrosis caseosa.^{2,3}

El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo por cultivo o secuenciación por PCR, porque los hallazgos histológicos pueden ser inespecíficos, pero sugerentes, pero hay alta frecuencia de cultivos negativos, por lo que el diagnóstico se establece con base en la correlación clínico-patológica y la respuesta al tratamiento antifímico.^{3,5}

Es importante descartar una tuberculosis subyacente en los pacientes con esta enfermedad porque se ha reportado en 10% de los casos, por lo que es conveniente estudiar al paciente por completo.^{2,3}

En el tratamiento de la tuberculosis cutánea se prescribe por analogía el mismo de la tuberculosis pulmonar, que se basa en la combinación de tres o cuatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) durante dos meses como fase inicial y una fase de mantenimiento con rifampicina e isoniazida durante cuatro meses. Deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático, hemograma y examen oftalmológico durante el tratamiento.^{2,3}

Se han descrito formas poco frecuentes, como: casos escleróticos y destructivos, pseudotumorales y con lesiones múltiples, otros como el tubérculo de Laennec y la tuberculosis verrugosa del borde de la uña.^{2,9}

Este tipo de lesiones se manifiesta en micobacteriosis atípicas, blastomicosis, esporotricosis de placa fija, cromoblastomicosis, sífilis terciaria, liquen plano hipertrófico, carcinoma epidermoide, lupus vulgar hiperqueratósico, entre otros.^{2,7}



Aunque por lo general el agente causal en la tuberculosis cutánea es *Mycobacterium tuberculosis*, se han reportado casos similares por otros tipos de micobacterias como agente causal.¹ De hecho, en este caso, por tener el antecedente de manejo de una pecera, fue considerado también en el diagnóstico diferencial. Se han descrito más de 135 especies de *Mycobacterium*, pero sólo algunas tienen manifestaciones cutáneas, entre las que se encuentra *Mycobacterium marinum*.

Mycobacterium marinum fue aislado por primera vez en peces de agua salada. Es una micobacteria atípica que causa enfermedades en los peces, reptiles y en menor medida en humanos. La incidencia de la infección por este agente ha aumentado debido al aumento en la popularidad de los acuarios en los hogares.^{10,11}

La infección ocurre por el contacto a través de heridas de la piel; es causada por animales infectados o manipulación de acuarios o agua contaminada. Los pacientes muestran una o varias pápulas o nódulos en la piel de color púrpura, dolorosos en los estadios iniciales (tipo 1), o granulomas con ulceración de la corteza superficial que a la larga forman cicatriz en los estadios más avanzados (tipo 2).^{10,11} La infección puede permanecer latente al inicio, con manifestaciones a las seis semanas de adquirirla.^{10,11} Las lesiones en la piel pueden aliviarse espontáneamente en un periodo de uno a seis años.

La prevalencia está en aumento, pero la falta de sospecha clínica lleva al retraso del diagnóstico y a una peor evolución clínica del paciente. El antecedente de contacto con peces, acuarios o agua contaminada ayuda en la orientación diagnóstica.^{10,11}

El diagnóstico se establece con biopsia, con los hallazgos de infiltrado inflamatorio tuberculoides con formación de abscesos ocasionales; los gérmenes ácido-alcohol resistentes se observan raramente y con cultivo específico (Lowenstein-

Jensen). En la actualidad, la PCR es la herramienta más sensible para la determinación del agente.¹⁰

CONCLUSIÓN

Este caso es de interés por el parecido en la manifestación clínica y antecedente que hace pensar en micobacteriosis atípica por *M. marinum*. Es un diagnóstico difícil que se confunde con otras afecciones, por lo que los pacientes llegan a tener las lesiones por un periodo prolongado sin recidiva. Es importante tener la sospecha clínica para un diagnóstico certero.

REFERENCIAS

1. Van Zyl L, Du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis* 2015;95(6):629-38.
2. Rodríguez A, Aguilera M. Tuberculosis cutánea verrugosa. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003;12(2):71-4.
3. Hurtado KA PMRC. Tuberculosis verrugosa: Reporte de un caso. *Dermatol Peru* 2012;23(2):106-8.
4. Dey B, Gochhait D, Prabhakaran N, Chandrashekar L, Behera B. A Rare case of coexistence of borderline lepromatous leprosy with tuberculosis verrucosa cutis. *Case Rep Infect Dis* 2016;2016:1-4.
5. Larcher R, Sotto A, Mauboussin J, Lavigne J, Blanc F, Laureillard D. A case of miliary tuberculosis presenting with whitlow of the thumb. *Acta Derm Venereol* 2016;96(4):560-1.
6. Halim MS, Ahmed SQ, Junaid M, Bashir MR. Tuberculosis verrucosa cutis in a patient with keloid over ear lobule. *BMJ Case Reports* 2013;2013:1-4.
7. Rajan J, Mathai A, Prasad P, Kaviarasan P. Multifocal tuberculosis verrucosa cutis. *Indian J Dermatol* 2011;56(3):332-4.
8. Ghosh S, Aggarwal K, Jain VK, Chaudhuri S, Ghosh E, Arshdeep. Tuberculosis verrucosa cutis presenting as diffuse plantar keratoderma: An unusual sight. *Indian J Dermatology* 2014;59(1):80-81.
9. Vora R, Diwan N, Rathod K. Tuberculosis verrucosa cutis with multifocal involvement. *Indian Dermatol Online J* 2016;7(1):60-2.
10. Riera J, Conesa X, Pisa J, Moreno J, Siles E, Novell J. Septic arthritis caused by *Mycobacterium marinum*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(1):131-4.
11. Sia TY, Taimur S, Blau DiM, Lambe J, et al. Clinical and pathological evaluation of *Mycobacterium marinum* group skin infections associated with fish markets in New York City. *Clin Infect Dis* 2016;62(5):590-5.



J Enrique Cruz A

José Saramago

El viaje del elefante

Caminho. Madrid 2008

Leer a Saramago siempre es un privilegio y resulta ampliamente placentero, esta obra, la penúltima del autor en formato libro, cumple diez años que vio la luz, por cierto, en circunstancias complicadas ya que el autor se encontraba gravemente enfermo y afortunadamente salió adelante. La historia surge a partir de hechos históricos, a pesar de que el mismo autor mencionó que no se trata de una novela histórica sino de un cuento; sin embargo, la riqueza de la obra no radica en este punto. El arranque de la obra es simple, narra un viaje, el viaje de un elefante que en el siglo XVI fue conducido desde Lisboa hasta Viena y sí, el elefante llegó a su destino.

El desarrollo de la obra se genera en la riqueza del camino, las peripecias que pasan para llegar a donde lo esperan, como es la vida misma, muchas de las vivencias y aprendizajes valiosos que tenemos los encontramos en el camino hacia el fin que nos hemos trazado o bien que las circunstancias nos han llevado.

Escrito magistralmente, lleno, como todas las obras del autor, de ironía, sarcasmo y humor, asimismo, puntuado con las propias reglas del autor, que de acuerdo con lo que él mismo afirmaba es “para que el lector lo acomode acorde con el ritmo de su propia respiración”.

Un libro ampliamente recomendable, disfrutable y reflexivo, que a diez años de su publicación me permito recordar y sugerir su lectura de nueva cuenta.

Manuel Ramiro H.

Salvador Zubirán

Libro de procedimientos para el Hospital de Enfermedades de la Nutrición

Miguel Ángel Porrúa. México 2016. Edición facsimilar del original 1947

Este libro rescata la edición original de lo que ahora se llama un Manual de procedimientos. Varios puntos destacan en este libro, su falta casi absoluta de una visión burocrática, el que en

ese momento ya se tenía claro un gran proyecto en el que se destacan además de la asistencia, la enseñanza y la investigación. El libro estuvo, originalmente, al cuidado de José Báez Villaseñor y podemos ver una versión mecanográfica, que no contiene erratas de ningún tipo, lo que en ese tipo de manuscritos y en esa época era sumamente complicado conseguir. En la breve introducción, el Dr. Zubirán consigue no sólo dar importancia al libro de procedimientos,



sino que retrospectivamente relata la génesis de un complejísimo proyecto que constituía el entonces naciente Hospital de la Nutrición y que ha cristalizado en el ahora Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El libro facsimilar está editado como parte de los festejos de conmemoración del 70 aniversario.

El libro contiene varios aspectos importantes; desde el punto de vista histórico llama la atención la escasez de los métodos de diagnóstico con los que contaban y la brevedad de los recursos terapéuticos y me parece que quizá lo más destacado es la visión científica y académica con la que está orientado, llama la atención la brevedad con que se tratan los métodos burocráticos del funcionamiento.

Llama también la atención que el libro empieza con capítulos dirigidos a los médicos internos y los médicos residentes, destacando, además de sus obligaciones asistenciales, los métodos escogidos para su selección; los compromisos de enseñanza que tienen con sus compañeros y con ellos mismos y las obligaciones que tienen con la publicación primero en su revista, pero también en otras de los estudios en que participan.

El libro me lo regaló mi amigo David Kershe-nobich, pero puede consultarse en diversas bibliotecas y adquirirse en la librería de Miguel Ángel Porrúa, vale la pena ojearlo y hojearlo para percatarse de los orígenes de un proyecto exitosísimo de un hombre visionario.

Manuel Ramiro H.

Kazuo Ishiguro

Un artista del mundo flotante

Anagrama. Barcelona 2017

A Kazuo Ishiguro se le otorgó el Premio Nobel 2017. Él nació en Japón pero siendo muy pequeño (de cinco años) se trasladó a Inglaterra con sus padres y fue educado en la más rancia tradición británica, se ha desarrollado en un amplio rango de la creación artística; empezó siendo compositor de música popular, tiene varios ensayos, relatos cortos, guiones especialmente escritos para el cine, adaptaciones de obras para guiones cinematográficos y hasta ahora siete novelas. Algunas de ellas han sido adaptadas para el cine y han tenido gran éxito.

La que ahora les comento y recomiendo es apenas su segunda novela publicada en 1989. La

primera fue *Pálida luz de las colinas*, que había aparecido en 1982. La siguiente, *Lo que queda del día* (1989), obtuvo el Premio Booker ese año, fue llevada al cine y fue, quizá, el principio de su carrera triunfal.

Sus dos primeras obras se desarrollan en un ambiente japonés, quizá en el más puro sentimiento Nisei, lo que no se repite en ninguna de las siguientes, que están todas ambientadas en el más puro ambiente británico.

Un artista del mundo flotante está escrito en contrapunto, todo en el ambiente de una ciudad japonesa poco después de la derrota en la segunda Guerra Mundial, nos relata, por un lado, las sensaciones de un pintor exitoso, famoso e influyente hasta el inicio de la contienda, sus sensaciones, sus culpas, sus frustraciones y,

por otro, nos narra la fuerza creciente de un Japón joven a través de la familia del pintor, el relato de las situaciones en que participan sus hijas, sus yernos y su nieto que, sin embargo, se encuentran atadas al pasado a través de tradiciones milenarias. La novela transcurre en un ritmo lento y a veces oscuro que resalta las situaciones que se atravesaban en Japón a fines del decenio de 1940.

El mundo flotante fue una corriente artística prevalente en Japón por largo tiempo desde el siglo XVII hasta la mitad del siglo XX, una técnica de grabado en madera que retrata un mundo fantástico de belleza y placer, con luces y colores en una atmósfera imaginaria. Ishiguro juega con el concepto, alguna vez se

refiere a él como tal en el registro artístico, pero en otras ocasiones lo reserva para un mundo nocturno, mágico, nostálgico, embriagador, en que algunos artistas se refugian para purgar sus responsabilidades como colaboracionistas con el régimen imperial que condujo a la guerra y a la derrota. Flota algo intangible de cómo algunas obras de arte, pictóricas, musicales fueron o pudieron ser clasificadas como tales. Lo cierto es que el mundo flotante, largo tiempo apreciado e incluso comparado en ocasiones con el impresionismo, decayó con la catástrofe japonesa en la guerra.

Un gran libro; los que no hemos leído a Ishiguro creo que deberíamos hacerlo en orden para apreciarlo plenamente.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

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, 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.
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 "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 trata 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

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

**EL HUBIERA NO EXISTE.
NO TE MUERAS DE IGNORANCIA, INFÓRMATE EN 1MINUTO.ORG**

1MINUTO VS EL
CÁNCER

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 dehiscientes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

PRECAUCIONES GENERALES El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES**

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Tópica. Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES** Caja con tubo con 10g, 30g 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 fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Ter* 1988;Vol.LXVIII(11).

Aviso de Publicidad No.
173300202C0779

Italmex
FARMACIA

ATISURIL®

Alopurinol

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Fórmula: Cada tableta contiene:

Alopurinol 300 mg

Excipiente cbp 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hiperuricemia, artritis gotosa, prevención de litiasis renal, nefropatía gotosa y gota en todas sus manifestaciones.

CONTRAINDICACIONES

Intolerancia reconocida al alopurinol. Insuficiencia renal y/o hepática. Hepatitis viral.

PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En ratones la administración intraperitoneal de alopurinol en altas dosis ha estado asociada con anomalías fetales, pero los extensos estudios realizados en animales con alopurinol oral no han demostrado ninguna anomalía. En el embarazo, no hay evidencia de que el alopurinol administrado por vía oral produzca anomalías fetales; sin embargo, igual que con todos los fármacos, se debe proceder con precaución en el uso de ATISURIL® en el embarazo. No hay datos disponibles sobre la excreción del alopurinol y sus metabolitos en la leche materna humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Ligeros mareos, náuseas, vómitos, diarreas ocasionales e irritación gástrica que generalmente son transitorios y no amerita la suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El alopurinol puede interferir en la inactivación hepática de los agentes anticoagulantes orales. Aunque el efecto es variable y sólo tiene significación clínica en algunos pacientes, se recomienda mayor vigilancia de la actividad de la protrombina en los que reciben ambas medicaciones.

Queda por establecerse si la mayor frecuencia de erupciones cutáneas en los pacientes que reciben medicación simultánea alopurinol-ampicilina, en comparación con la de estos agentes recibidos individualmente, debe atribuirse al alopurinol o a la hiperuricemia. Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con función comprometida que reciben una combinación de alopurinol y una tiazida.

La administración concomitante de alopurinol y teofilina lleva a una mayor acumulación de un metabolito activo de la teofilina 1, -metilantina; también puede estar aumentada la concentración de teofilina en plasma.

La interferencia del alopurinol en la movilización del hierro hepático no está confirmada, y el papel propuesto para la xantina oxidasa en el metabolismo del hierro queda por establecer. Sin embargo, la administración simultánea de hierro durante la medicación con alopurinol no es recomendable. Cuando se administren concomitantemente 6-mercaptopurina o azatioprina con ATISURIL®, sólo se debe administrar una cuarta parte (25%) de la dosis usual de dichos fármacos, porque la inhibición de la xantina oxidasa prolongará la actividad de estos fármacos.

La evidencia sugiere que la vida media plasmática del arabinósido de adenina es prolongada en presencia de alopurinol.

Cuando se usen los dos productos en forma concomitante, se requiere vigilancia adicional para reconocer la potenciación de los efectos tóxicos. No hay evidencia de que ATISURIL® potencie la actividad de otros fármacos citotóxicos. En presencia de padecimientos renales o hepáticos serios, se debe considerar la reducción de la dosis.

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

No se han reportado a la fecha.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Hiperuricemia: 1 tableta de 300 mg/día

Gota más tofos moderada a grave: 2 tabletas de 300 mg por día.

Nefropatía por ácido úrico (insuficiencia renal grave): 1 tableta de 300 mg dos veces por semana. Prevención de depósitos tisulares y de nefropatía única en el tratamiento de neoplasias (hiperuricemia secundaria): de 2 a 2 1/2 tabletas (600 a 800 mg) por día durante 3 días.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay reportes de sobredosificación o intoxicación aguda. La reacción más probable sería intolerancia gastrointestinal.

La absorción masiva de alopurinol puede dar lugar a inhibición considerable de la actividad de xantina oxidasa, lo cual no debería tener ningún efecto adverso a menos que se estén tomando concomitantemente 6-mercaptopurina, arabinósidos de adenina y/o azatioprina.

En este caso, el riesgo de potenciación de la actividad de estos fármacos debe ser reconocido.

La hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima facilita la excreción del alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, puede recurrirse a diálisis.

PRESENTACIONES

Caja con 20 tabletas de 300 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se use en el embarazo ni en mujeres en periodo de lactancia.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en México por:

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218,

Santa Úrsula Coapa,

04850, México, D.F.

NUMERO DE REGISTRO

Reg. No. 66060 SSA IV

® Marca registrada

Clave IPP: KEAR-07330022070189/RM2007

Aviso COPEFRIS No. 0000000000

Italmex
FARMACIA

Kastandi®

Duloxetina



ANTIDEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a de Duloxetina	60 mg	36 mg
Excipiente, ctp	1 tableta	

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, tratamiento del dolor muscular esquelético crónico debido a osteoartritis crónica y lumbalgia, fibromialgia y un trastorno por ansiedad generalizada.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a la Duloxetina o a sus componentes de la fórmula. Duloxetina no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. Se deberá esperar cuando menos 5 días después de suspender la Duloxetina para poder iniciar tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa.

PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que con otros medicamentos activos sobre el SNC, la Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía y/o convulsiones. Se ha reportado manía en asociación con Duloxetina por la tarde, cuando se prescribió Duloxetina en pacientes con incremento de la presión intracralear o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá usar con precaución. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30ml/min) o insuficiencia hepática severa, se observó un incremento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina. Se debe utilizar una dosis inicial menor en dichos pacientes si es clínicamente importante. En algunos pacientes Duloxetina se asocia con incremento de la presión arterial. En pacientes con hipertensión arterial conocida y/o otra enfermedad cardíaca, se recomienda la vigilancia de la presión arterial. La posibilidad de suicidio es inherente a la depresión por lo que debe considerarse la supervisión en pacientes de alto riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, casos aislados de ideas suicidas y comportamientos suicidas se han reportado durante la terapia con Duloxetina en forma temprana después de la suspensión del tratamiento. Aunque no se ha establecido un papel causal de la Duloxetina en la inducción de dichos eventos, algunos análisis de datos agregados de antidepresivos en tratamientos placebo-controlados indican un aumento en el riesgo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (< 25 años) en comparación con placebo. No hay experiencia en pacientes menores de 18 años. Duloxetina puede asociarse con eventos indeseados de sedación y mareo, por lo que se debe recomendar a los pacientes medidas de precaución al manejar maquinaria o vehículos de motor. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Duloxetina solo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. No hay evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. Lactancia: La Duloxetina se excreta en la leche materna. No se conoce la seguridad de Duloxetina en lactancia, así se recomienda la lactancia mientras se recibe Duloxetina. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha reportado Síndrome de activación asociado de hormona antidiurética, anemia supratentorial, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción idiosincrática, hipersensibilidad, hiponatremia, hipoglicemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), insomnio, espasmo muscular, trastorno estomatognático, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioedematoso, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, hipotensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento, crisis hipertensiva). Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alucinaciones y retención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado manía, náusea, fiebre, parosmia, vómitos, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2A6, es probable que resulte en mayores concentraciones de Duloxetina, por lo que se debe utilizar una dosis menor de Duloxetina (Algunos antidiuréticos del grupo de las quinazolinas Fluvastatina (100mg una vez al día, disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en cerca de 77%). Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Si se administran con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de Duloxetina. Cuando se administró Duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, el AUC de desipramina se incrementó 3 veces. La administración de Duloxetina (60 mg dos veces al día) incrementó el AUC en estado estable de teofilina (2 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metabolito 5-hidroxi-teofilina (20 mg una vez al día) durante la depuración plasmática aparente de Duloxetina en 37%. Si Duloxetina es administrada en combinación con otros medicamentos o sustancias con acción cardíaca, especialmente aquellas con mecanismo de acción similar, incluyendo alcohol, se recomienda precaución. El uso concomitante de otros medicamentos con actividad serotoninérgica (por ejemplo, SSRI, SSRI, triptanes o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que está tomando otro medicamento que también se una de forma importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. **EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Carcinógenesis: Estudios en ratas a dosis de 10 mg/kg/día. En ratas machos que recibieron Duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular y de carcinoma adeno en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se consideró como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hiperplasia centrolobulillar asociada y vascularización. La importancia para el humano de estos datos en ratas no se conoce. La Duloxetina causa de efecto mutagénico: Alteraciones de la fertilidad: En ratas machos que recibieron Duloxetina (45 mg/kg/día), se observó disminución en el consumo materno de alimento y de peso corporal, alteración del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la progenie, y retraso en el crecimiento de la progenie. El nivel de efectos no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductiva y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/kg/día. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Depresión, dolor por neuropatía diabética periférica y trastorno de ansiedad generalizada: inicie con una dosis de 60 mg c/24 h con o sin alimentos. Algunos pacientes pueden requerir dosis por arriba de la recomendada de 60 mg diarios, hasta una dosis máxima de 120 mg por día. En pacientes en los que la tolerabilidad puede ser motivo de preocupación se puede iniciar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir que el paciente se adapte al medicamento antes de incrementar la dosis recomendada de 60 mg. En pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min) se recomienda 30 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe de ser menor o mayor frecuente. La Duloxetina no se ha estudiado en menores de 18 años. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La experiencia clínica con sobredosis de Duloxetina es limitada. En los estudios clínicos, se reportaron casos de ingestión aguda hasta de 3,000 mg. Solo o en combinación con otros medicamentos, ninguno fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización reportado muertos con sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mortales, pero también con Duloxetina sola a dosis de aproximadamente 1,000 mg. Los signos y síntomas de sobredosis (la mayoría con otros medicamentos) incluyen síndrome serotoninérgico; somnolencia, vómito y convulsiones. No se conoce un antídoto específico, pero si se desarrolla síndrome serotoninérgico, debe considerarse hipertermia, y/o control de temperatura, medidas generales como intubación y/o alveolar, vigilar las signos vitales y el ritmo cardíaco, lavado gástrico, administración de carbón activado para limitar la absorción y tratamiento sintomático. **PRESENTACIONES:** Caja con 7 tabletas de liberación retardada de 30 mg y 25 tabletas de liberación retardada de 60 mg de Duloxetina. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su empleo durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico, no se use durante la lactancia y en menores de 18 años. **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Celaya, Gto. México. **NÚMERO DE REG. 0638/2014 SSA.** **NO. DE ENTRADA: 15330202C1043**

Esmisen®

Ketorolaco trometamina más vitaminas B1, B6, B12

Fusión que restablece

IPPP **ESMISEN®** KETOROLACO TROMETAMINA, TIAMINA (B1), PIRIDOXINA (B6), CIANOCOBALAMINA (B12), TABLETAS. ANALGÉSICO Y ANTINEURÍTICO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:	
Ketorolaco trometamina	5,000 mg
Tiamina	50,000 mg
Piridoxina	50,000 mg
Cianocobalamina	1,000 mg
Excipiente ctp	1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ESMISEN® está indicado para el tratamiento del dolor de leve, moderado y severo en donde se requiere la acción rápida de un analgésico y un complejo vitamínico con acción antineurítica como: Dolor posquirúrgico, Neuropatías: lumbalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculitis. Neuropatías periféricas: Faciales, del trigémino, intercostal, herpética. Neuropatía alcohólica, diabética, Síndrome del conducto del carpo. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Al igual que otros AINES, Ketorolaco está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda péptica activa, hemorragia digestiva o perforación gastrointestinal, insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica >442 µmol/l) durante el parto y en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. La vitamina B12 no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico). **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** No se administre durante el embarazo, lactancia y menores de 12 años. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Se ha reportado malestar abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos, flatulencia, sensación de plenitud, gastritis, hemorragia digestiva, hematemesis, náuseas, esofagitis, pancreatitis, úlcera gastroduodenal, perforación gástrica o intestinal, estomatitis, vómitos, rectorragia, melena, ansiedad, meningitis aséptica, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, sequedad de boca, euforia, polidipsia, alucinaciones, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, parestesias, sudación, vértigo, insuficiencia renal aguda, poliquiuria, retención urinaria, síndrome nefrótico, oliguria, bradicardia, hipertensión arterial, palidez, palpitations, hipotensión arterial, dolor torácico, asma bronquial, disnea, edema pulmonar, hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell, exantema maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, reacciones de hipersensibilidad, reacciones hematológicas, disgeusia, alteraciones de la vista, acúfenos, hipocausia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Ketorolaco no debe administrarse en forma simultánea con probenecida ya que disminuye la depuración plasmática del Ketorolaco. Ketorolaco disminuye el aclaramiento de pentoxilifina, metotrexato y litio. Con warfarina es posible que el riesgo de hemorragia aumente. La piridoxina antagoniza los efectos de la levodopa, isoniazida, cicloserina, hidralacina y penicilamina son antagonistas y/o aceleran la excreción renal de piridoxina. Disminuye los niveles séricos de fenobarbital. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.** Se ha descrito elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina, inhibición de la agregación plaquetaria, prolongación del tiempo de sangrado, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. La piridoxina puede dar falsas positivas al urobilinógeno, utilizando el reactivo de Ehrlich. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinógenesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Se recomienda administrar 1 tableta cada 6 u 8 horas, a criterio del médico puede administrarse hasta por un máximo de 14 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.** Hasta el momento no se ha notificado, sin embargo se recomiendan medidas generales y la suspensión del medicamento. Aunque la piridoxina es relativamente tóxica la administración de más de 2 g diarios por más de dos meses puede producir neuritis sensorial que desaparece lentamente al retirar el medicamento. **PRESENTACIÓN.** Caja con 10 y 30 tabletas. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Hecho en México: **Laboratorios Senosiaín S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221 Ex Hacienda Sta. Rita, 38137 Celaya, Gto., México.

BIBLIOGRAFÍA:

1. IPPA. ESMISEN

2. Farmacocinética y efecto analgésico de una combinación de ketorolaco con vitaminas B, M, en C. Miriam del Carmen Carrasco Portugal, Q.F.B. Selene Isabel Patiño Gamacho, Q.F.B. María Elodia Aguilar Coto, Centro de Estudios Biofarmacéuticos, S.C.

3. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman Gilman Alfred, Rall W. Theodore. Octava edición, Editorial panamericana.

Senovital®



Senovital® Montelukast sódico

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Montelukast sódico equivalente a 10 mg de Montelukast. Excipiente ctp 1 tableta.

Cada sobre con granulados contiene: Montelukast sódico equivalente a 4.00 mg de Montelukast. Excipiente ctp 500 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Senovital. Antagonista selectivo de los receptores de leucotrieno, inhibidor específico de los receptores cisteínil-leucotrieno (CysLT1), está indicado en la profilaxis y tratamiento del asma crónico, pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y en la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio y en el alivio sintomático diurno y nocturno de la rinitis alérgica estacional o perenne.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES: No se recomienda Senovital para tratar los ataques asmáticos agudos, se debe instruir a los pacientes para que tengan siempre disponible la medicación de rescate. No se deben substituir bruscamente los corticosteroides inhalados con Senovital. La reducción de dosis de corticosteroides por vía sistémica en pacientes en tratamiento con agentes antiinflamatorios, han presentado los siguientes efectos: eosinofilia, vasculitis cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía diagnosticada en algunas ocasiones como síndrome de Chung-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: Solo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Se desconoce si Senovital es excretado con la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Senovital ha sido generalmente bien tolerado. En general, los efectos colaterales observados durante los estudios clínicos y, que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Senovital fue similar a la observada con placebo: diarrea, hiperquemesia, asma, dermatitis eczematosa y erupción cutánea, somnolencia. Experiencia post-comercialización: Se han reportado: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria y, muy raramente, infiltración hepática eosinofílica); anomalías del sueño y alucinaciones, mareos, irritabilidad, agitación incluyendo comportamiento agresivo, inquietud, insomnio, parestesias/hipoestesia y muy raramente- convulsiones, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, muy raramente, hepatitis colestásica; mialgia incluyendo calambres musculares; tendencia incrementada al sangrado, hematomas, palpitations y edema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Montelukast puede inhibir el metabolismo de drogas principalmente metabolizadas por el CYP 2C8, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta este momento no se han detectado efectos de toxicidad, carcinógenesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Adultos y niños mayores a 15 años

En asma y/o rinitis alérgica estacional: tomar una tableta recubierta de 10 mg por la tarde.

En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Senovital sobre con granulados con 4 mg de montelukast está indicado en niños de 6 meses hasta los 2 años de edad.

En asma y/o rinitis alérgica estacional, administrar un sobre de 4 mg por la tarde.

En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Reducción del tratamiento concomitante: Si el paciente está bajo tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados y no hay control del asma, se puede agregar Senovital, usualmente después de la primera dosis puede aparecer respuesta clínica, se puede disminuir gradualmente y bajo supervisión médica el tratamiento del broncodilatador o del corticoide de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Senovital produce su efecto terapéutico alrededor de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal o deterioro hepático leve a moderado.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta el momento no se han reportado, sin embargo en caso de sobredosis, se recomiendan medidas generales.

PRESENTACIONES: Caja con 30 tabletas recubiertas de 10 mg cada una.

Caja con 15 sobres con granulados de 4 mg cada uno.

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

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

FABRICADO POR: **Laboratorios Senosiaín S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Sta. Rita C.P. 38137, Celaya, Gto. México.

Reg. No. 300M2011 SSA IV / 003M2012 SSA IV

No. de entrada: 123300202C1327

SEN014-12

Exea

Senosiaín

Cetus

Senosiaín

Cetus

Senosiaín



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dextetoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dextetoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dextetoprofeno. Excipiente c.b.p 1 tableta. Dextetoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dextetoprofeno. Excipiente c.b.p 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dextetoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemostáticos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. **Advertencias:** STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINEs. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINEs el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hiperpresión 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 dextetoprofeno 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%): ortalgia, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINEs, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINEs incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de mifepristón (>15 mg/semana) incrementan la efectividad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pefloxacin y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva. Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucosidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucosidos 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, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debet instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dextetoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se debe al alcance de los niños. **MARCAS REGISTRADAS:** Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Normeio Diez Riego No. 11, Parque Industrial El Cerrillo 8, 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.- Pintor M, Puigvertos F. Dextetoprofeno 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 Álvarez M. Dextetoprofeno Trometamol. Madrid: CHU, Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpes J, Domínguez-Hervella F, García L, et al. Dextetoprofeno 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. Dextetoprofeno (M/V). Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

Neuroflax®

Cobamamida / Ticolchicósido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® (Cobamamida/Ticolchicósido). Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Ticolchicósido 4 mg, Vehículo c.b.p. 4 ml. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociáticas, lumbosacras, algias cervicales y (crónicas) cervicales, síndromes radicales, cefalalgias, migrajas, algias postictálicas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al ticolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes de ticolchicósido. • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de ticolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El ticolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (taquibramía, 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 ticolchicósido 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 ticolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el ticolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactación. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioedematoso; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del ticolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas: alergias; • Dermatitis acroestriada; • Crisis epilépticas. (ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Colación 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 aneogénico, se ha encontrado que el ticolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del ticolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del ticolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El ticolchicósido no induce efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneogénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizada, nueva, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En oclías y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se supone el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 ml, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varios semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con ticolchicósido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Libretita exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cese ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanfer-Aviento de México S.A. de C.V. Anacleto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyacoac, C.P.52740, Ocoyacoac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Normeio Diez Riego No. 10, Parque Industrial Cerrillo 8, 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 secretaría:** Reg. No. 121M79 SSA IV.

Referencias:
1. Umakir AR, Bawskar SR, Verwal PB. Ticolchicósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(1):364-371. 2. Suzan F, Uralian H, Öner H, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ticolchicósido in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361. 3. Sanfer-Aviento, IP. Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IP (121M79, SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + ticolchicósido (aceclofenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Arsenio A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and predoctoral performances of ticolchicósido and fentanyl in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 1433003021408



1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR.

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tioctico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tioctico: 600 mg

Excipiente cdp 1 tableta

Thioctacid® 600 HR

POBIS FARMAS



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

GÉNERO Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR ó 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tioctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tioctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica. El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobre-dosificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tioctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tioctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tioctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y 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 Tioctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **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 día¹², media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP, et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tioctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tioctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, 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 hemodilísis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tioctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Koln
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 c.p. 2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia 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) i.m. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA:** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis 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 tableta siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

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

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollitas de 2 ml (20 mg/ml). **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalupe, Jal. 44940. Para: Grinmann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diaz 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 Atole, C.P. 53500 Naulcapan de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 25 mg. de difenidol. Excipiente c.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Via de administración: Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Conserve a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grinmann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diaz 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 Atole, C.P. 53500 Naulcapan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(9):569-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female Mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005;38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965;234-237.

Núm de entrada 1333002020772

sanfer®